

THESE  
présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE L'UNIVERSITE DE PARIS  
pour l'obtention du titre de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS  
(mention Pharmacie)

par

Mariannick MAZIERE

soutenue le : 31 Janvier 1967

SUR QUELQUES HETEROCYCLES OXYGENES,  
AZOTES OU SOUFRES DERIVES DES ORTHO ET PARA  
FLUORO-ANISOLS : ETUDE CHIMIQUE, TOXICOLOGIQUE  
ET PHARMACODYNAMIQUE

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER..... Président

J. RENAULT

G. LE MOAN

} ..... Examineurs



UNIVERSITE DE PARIS

Année 1967

FACULTE DE PHARMACIE

Série U - N°441

THESE  
présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS  
(mention Pharmacie)

par

Mariannick MAZIERE

soutenue le : 31 Janvier 1967

SUR QUELQUES HETEROCYCLES OXYGENES,  
AZOTES OU SOUFRES DERIVES DES ORTHO ET PARA  
FLUORO-ANISOLS : ETUDE CHIMIQUE, TOXICOLOGIQUE  
ET PHARMACODYNAMIQUE

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER..... Président  
J. RENAULT  
G. LE MOAN } ..... Examineurs



PERSONNEL DE LA FACULTE

---

DE PHARMACIE DE PARIS

---

ADMINISTRATION

---

|                            |                       |
|----------------------------|-----------------------|
| MALANGEAU P. ....          | DOYEN,                |
| GUILLOT M. ....            | Assesseur, O +,       |
| RODINEAU L. ....           | Secrétaire Général, + |
| FERRARI (Mme. S.) ....     | Attachée Principale   |
| JEANDEL L. ....            | Attaché,              |
| ESPINASSE (Mme. M.L.) .... | Attachée,             |
| BRENN A. ....              | Attaché, +            |
| JACOB A. ....              | Attaché, +            |
| MUR (Mme A.M.) ....        | Attachée              |
| FRIZOL (Mlle E.) ....      | Attachée              |
| TRICAN J. ....             | Attaché               |

PROFESSEURS HONORAIRES

---

|                |      |
|----------------|------|
| LAUNOY L. .... | O +, |
| FLEURY P. .... | O +, |
| PICON M. ....  | O +, |
| BEDEL C. ....  | +,   |

PROFESSEURS

---

|                          |                                                          |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|
| JANOT M.-M., O +, ....   | Pharmacie Galénique (T)                                  |
| VALETTE G., O +, ....    | Pharmacodynamie (T)                                      |
| PARIS R., +, ....        | Matière Médicale (T)                                     |
| GUILLOT M., O +, ....    | Physique (T)                                             |
| GAUTIER J.-A., O +, .... | Chimie Organique (T)                                     |
| LAMBIN (Mlle S.) +, .... | Microbiologie (T)                                        |
| RAOUL Y., +, ....        | Physiologie (T)                                          |
| COURTOIS J., +, ....     | Chimie Biologique (T)                                    |
| DOMANGE L., O +, ....    | Chimie Générale et Minérale (T)                          |
| TRUHAUT R., O +, ....    | Toxicologie (T)                                          |
| MORETTE A., +, ....      | Hydrologie (T)                                           |
| CAVIER R., +, ....       | Parasitologie (T)                                        |
| QUEVAUVILLER A., +, .... | Hygiène et Education Sanitaire (T)                       |
| MOREAU R., +, ....       | Pharmacie Chimique (T)                                   |
| GERMAN A., ....          | Virologie et Sérologie (T)                               |
| PIETTE M., +, ....       | Biologie Sanguine (T)                                    |
| MALANGEAU P. ....        | Chimie Analytique (T)                                    |
| GERARD M., +, ....       | Biochimie Appliquée (T)                                  |
| DILLEMAN G., ....        | Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T) |

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41549002\\_0015](https://archive.org/details/IA41549002_0015)

|                   |                                              |
|-------------------|----------------------------------------------|
| DEYSSON G., ..... | Botanique (T)                                |
| FLAHAUT J. ....   | Minéralogie (T)                              |
| RENAULT J. ....   | Chimie Organique (T)                         |
| LE HIR A. ....    | Pharmacie Galénique (T)                      |
| BOUDENE C. ....   | Toxicologie et Hygiène Indus-<br>trielle (T) |
| LARUELLE P. ....  | Physique                                     |
| ROSSIGNOL P. .... | Pharmacodynamie                              |
| MANGEOT A. ....   | Pharmacie Galénique Indus-<br>trielle        |
| DELAVEAU P. ....  | Matière Médicale et Séméiolo-<br>gie         |
| COHEN Y. ....     | Pharmacodynamie                              |
| RENAULT H. ....   | Physique                                     |
| BOURDON R. ....   | Chimie Analytique                            |
| REYNAUD P. ....   | Pharmacie Chimique                           |
| LE MOAN R. ....   | Toxicologie                                  |
| POISSON J. ....   | Pharmacie Galénique                          |
| MICHEL R. ....    | Endocrinologie (T)                           |

### MAITRES DE CONFERENCES

|                        |                                   |
|------------------------|-----------------------------------|
| PAOLETTI C. ....       | Toxicologie                       |
| DESVIGNES A. ....      | Cryptogamie et Technique          |
| PERCHERON F. ....      | Bactériologique                   |
| SAVEL J. ....          | Chimie Biologique                 |
| BORY M. ....           | Biologie Animale                  |
| MIOCQUE M. ....        | Microbiologie                     |
| GUIGNARD J.L. ....     | Chimie Organique                  |
| GOUNELLE J.-C. ....    | Botanique Générale                |
| BINET P. ....          | Physiologie                       |
| COMBET-FARNOUX C. .... | Biologie Animale                  |
| PLAT (Mme M.) ....     | Chimie Organique                  |
| DELACOUX E. ....       | Législation et Déontologie        |
| ADOLPHE C. ....        | Pharmaceutique                    |
| CUERNET M. ....        | Pharmacie Chimique                |
| DIDRY J. ....          | Physique                          |
| LEDOUBLE G. ....       | Chimie Analytique et Bromatologie |
| KHODADAD P. ....       | Physique                          |
| PERLES R. (F.F.) ....  | Chimie Minérale et Minéralogie    |
| YONGER J. (F.F.) ....  | Chimie Minérale et Minéralogie    |
|                        | Chimie Biologique                 |
|                        | Chimie Analytique                 |

### CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

|                                  |                      |
|----------------------------------|----------------------|
| AGNERAY (Mme.) (F.F.) .....      | Chimie               |
| AGNERAY J. (F.F.) .....          | Chimie Biologique    |
| ASTIN C. (F.F.) .....            | Physique             |
| BLANC (Mme. J.) .....            | Chimie Organique     |
| BARNIER (Mme. S.) .....          | Mathématiques        |
| BESANCON (F.F.) .....            | Mathématiques        |
| BOURNIQUE (Mle. C.) (F.F.) ..... | Physiologie végétale |



## C H E F S   D E   T R A V A U X   P R A T I Q U E S   (Suite)

|                                   |                                                  |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|
| CARLIER A. (F.F.) .....           | C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle.         |
| CENAC (Mme. J.) (F.F.) .....      | C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique |
| CHARPENTIER (Mme. M.) .....       | Chimie Préparation                               |
| CHOIX (Mlle. M.) .....            | Pharmacie Galénique                              |
| DAGRON C. ....                    | Chimie Organique                                 |
| COMPAGNON P. (F.F.) .....         | Chimie Organique                                 |
| DAVY J. (F.F.) .....              | C.E.S. Biochimie                                 |
| DECAUDIN (Mlle. M.-T.) .....      | Parasitologie                                    |
| DREUX C. ....                     | C.E.S. Electrochimie Appliquée à l'Analyse       |
| DUMANT (Mlle G.) .....            | Chimie Préparation                               |
| ETIENNE G. ....                   | Pharmacie Galénique                              |
| ETIENNE J. (F.F.) .....           | Physique                                         |
| FLEURY (Mlle. S.) .....           | Chimie                                           |
| GOURSAT (Mlle. M.J.) (F.F.) ..... | Botanique                                        |
| HAMON M. ....                     | Chimie Analytique                                |
| HARISPE J. +, .....               | Chimie Organique                                 |
| HAZEBROUCQ G. ....                | Physique                                         |
| HENRY J. ....                     | Chimie                                           |
| HUAN YONG (F.F.) .....            | Chimie Générale et Minérale                      |
| HUBERT (Mme. J.) .....            | C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et Technique |
| HURON (Mme. M.J.) .....           | Mathématiques                                    |
| JUND (Mlle. Y.) .....             | C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée         |
| LAROCHE J. ....                   | Physique                                         |
| LEBOEUF M. (F.F.) .....           | C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique     |
| LEGER (Mme. N.) .....             | Zoologie                                         |
| LALEGERIE P. (F.F.) .....         | C.E.S. Biochimie                                 |
| LELUC R. ....                     | Microbiologie                                    |
| LEMONNIER A. ....                 | Chimie Analytique                                |
| LEVILLAIN P. ....                 | Chimie Analytique                                |

## C H E F S   D E   T R A V A U X   P R A T I Q U E S   (Suite)

|                                  |                                                              |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| LIKFORMAN J. (F.F.) .....        | Physique                                                     |
| LONGEVIALE (Mlle M.) .....       | Botanique                                                    |
| MACCARIO J. (F.F.) .....         | Mathématiques                                                |
| MANDEREAU J. (F.F.) .....        | C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique                 |
| MAFUZIER J. ....                 | Chimie Analytique                                            |
| MARTIN-FRERE H. ....             | Chimie Organique                                             |
| MICHELET A. (F.F.) .....         | Chimie Minérale                                              |
| MORIN (Mlle. H.) .....           | C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments |
| MOSKOWITZ H. ....                | Chimie Organique                                             |
| NOTTEGHEM (Mme. M.) (F.F.) ..... | Zoologie                                                     |
| NGUYEN PHY LICH (F.F.) .....     | C.E.S. Toxicologie et Etudes Sanitaires                      |







A MONSIEUR ANDRE QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education Sanitaire  
à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui m'a fait bénéficier de ses conseils, de son  
aide constante et de son soutien amical et me  
fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

En témoignage de profonde reconnaissance et de  
très respectueuse affection.

A MONSIEUR JEAN RENAULT

Professeur de Chimie Organique  
à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui a bien voulu accepter de faire partie de notre  
jury.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR GEORGES LE MOAN

Professeur  
à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'examiner  
notre travail

En témoignage de respectueuse gratitude



A MONSIEUR N. DAT-XUONG

Maître de Recherche au Centre National de la  
Recherche Scientifique.

qui a dirigé la partie chimique de ce travail,  
m'a fait bénéficier de son expérience et de son  
grand sens chimique et m'a communiqué son  
enthousiasme.

En témoignage de vive et respectueuse gratitude.



A MA FAMILLE

A MES AMIS



## INTRODUCTION

Bien que le fluor fut découvert par MOISSAN dès 1886, la chimie des composés organiques du fluor ne connut un grand essor qu'après la seconde guerre mondiale.

Entrepris initialement dans un but de destruction, ces travaux contribuèrent finalement à l'amélioration de la condition humaine. Ainsi, trouvons-nous actuellement le fluor et ses dérivés dans de multiples domaines industriels : textiles, caoutchouc, plastiques - liquides frigorigènes - carburants pour fusées - insecticides, rodenticides - pulseurs, lubrifiants ... De même en biologie, de nombreuses substances fluorées sont souvent rencontrées : anesthésiques locaux et généraux - anti-thyroïdiens, corticostéroïdes - bactéricides, virulicides et fongicides.

Premier représentant de la famille des halogènes dans la classification périodique de MENDELEÏV, le fluor est caractérisé par sa forte électronégativité. En outre, la faible labilité du fluor, la petitesse de son volume électronique et la solidité de la liaison C-F confèrent aux dérivés organiques fluorés une grande stabilité chimique.

Considérant d'une part la diversité de l'activité physiologique des molécules organiques fluorées et d'autre part leur grande stabilité, il nous a paru intéressant d'entreprendre l'étude chimique, toxicologique et pharmacodynamique de quelques hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés dérivés des ortho et para fluoro-anisols.



La partie chimique de ce travail a été effectuée à GIF-SUR-YVETTE au laboratoire de Monsieur DAT-XUONG, Maître de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique et la partie pharmacodynamique au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Pharmacie de Paris sous la direction de Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER.

Le plan de cette étude est le suivant .....



## ETUDE CHIMIQUE

### I - PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

- A - SYNTHÈSE DES o, ETp, FLUORO-ANISOLS
- B - ACÉTYLATION DES o, ETp, FLUORO-ANISOLS
- C -  $\omega$ -BROMATION DES o, ETp, FLUORO METHOXY ACETOPHENONES

### II - HETEROCYCLES DERIVES DES o, ETp, FLUORO-ANISOLS

- A - HETEROCYCLES OXYGENES : BENZOFURANNES
- B - HETEROCYCLES AZOTES : PYRIMIDAZOLES
- C - HETEROCYCLES SOUFRES : THIAZOLES

### III - ETUDE SPECTROGRAPHIQUE INFRAROUGE

## ETUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

### I - TECHNIQUES GENERALES

- A - ETUDE DE LA TOXICITE
- B - ACTION DANS LE DOMAINE DU SYSTEME NERVEUX
  - 1) Action sédatrice
  - 2) Action analgésique
  - 3) Action anesthésique locale
- C - ACTION SUR LES FIBRES LISSES
  - 1) Action spasmolytique atropinique
  - 2) Action spasmolytique papavérinique
  - 3) Action antihistaminique



## II - RESULTATS OBTENUS AVEC LES DERIVES OXYGENES, AZOTES OU SOUFRES DES ORTHO ET PARA FLUORO-ANISOLS

### A - DERIVES FLUORES DU BENZOFURANNE

#### a) TOXICITE

#### b) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

- 1) Action sédatrice
- 2) Action analgésique
- 3) Action anesthésique locale

#### c) ACTION SUR LES FIBRES LISSES

- 1) Action spasmolytique atropinique
- 2) Action spasmolytique papavérinique
- 3) Action antihistaminique

### CONCLUSION

### B - DERIVES FLUORES DU PYRIMIDAZOLE

#### a) TOXICITE

#### b) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

- 1) Action sédatrice
- 2) Action analgésique
- 3) Action anesthésique locale

#### c) ACTION SUR LES FIBRES LISSES

- 1) Action spasmolytique atropinique
- 2) Action spasmolytique papavérinique
- 3) Action antihistaminique

### CONCLUSION



## C - DERIVES FLUORES DU THIAZOLE

### a) TOXICITE

### b) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

- 1) Action sédatrice
- 2) Action analgésique
- 3) Action anesthésique locale

### c) ACTION SUR LES FIBRES LISSES

- 1) Action spasmolytique atropinique
- 2) Action spasmolytique papavérinique
- 3) Action antihistaminique

## CONCLUSION

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

Nous ne saurions commencer cet exposé sans remercier :

Le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis la réalisation matérielle de cette thèse ,

Monsieur le Professeur M. M. JANOT, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique , qui a toujours montré une bienveillante sollicitude pour nos travaux.

Monsieur le Professeur F. CAUJOLLE qui a bien voulu me parrainer auprès du C.N.R.S.

Mademoiselle M. J. LAROCHE qui m'a initiée aux techniques de Pharmacodynamie ,

Le Service de Microanalyse du C.N.R.S. ,



Le Service de Spectrographie Infrarouge de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles,

Madame H.P. HUSSON, Monsieur D.C. THANG, ainsi que tous nos camarades, du Laboratoire de Monsieur DAT-XUONG à GIF et du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Pharmacie de Paris, pour leur amicale sympathie.

oOo



## ETUDE CHIMIQUE

### I - PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

Comme les dérivés fluorés des benzofurannes (I), des pyrimidazoles (II) et des thiazoles (III) proviennent d'une même matière première fluorée, la fluoro méthoxy  $\omega$ -bromo-acétophénone, nous décrirons successivement, dans ce chapitre, les différents stades qui, à partir de l'ortho-anisidine et de la para-anisidine (IV), nous permettent d'accéder à la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone et à la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone (V)... (cf. tableau I)

#### A - SYNTHÈSE DES ORTHO ET PARA FLUORO-ANISOLS

La fluoration directe de composés organiques aromatiques ne conduisant qu'à des produits de fragmentation, des polymères ou des substances polyfluorées (43), on doit avoir recours, pour la synthèse de molécules monofluorées (26), à des réactions de substitution plus sélectives telles que la réaction de SCHIEMANN.

Cette synthèse des fluoro-anisols, selon la réaction de SANDMEYER (41) transposée par SCHIEMANN(2), est effectuée en deux stades :

1) Condensation de l'acide fluoborique avec le sel de diazonium obtenu préalablement en diazotant les anilines par le nitrite de sodium.

2) Décomposition thermique du tétrafluoborate de diazonium ainsi formé.

U. WANNAGAT (48) a obtenu le tétrafluoborate de diazonium par condensation de l'amine aromatique avec le tétrafluoborate de nitrosyle.



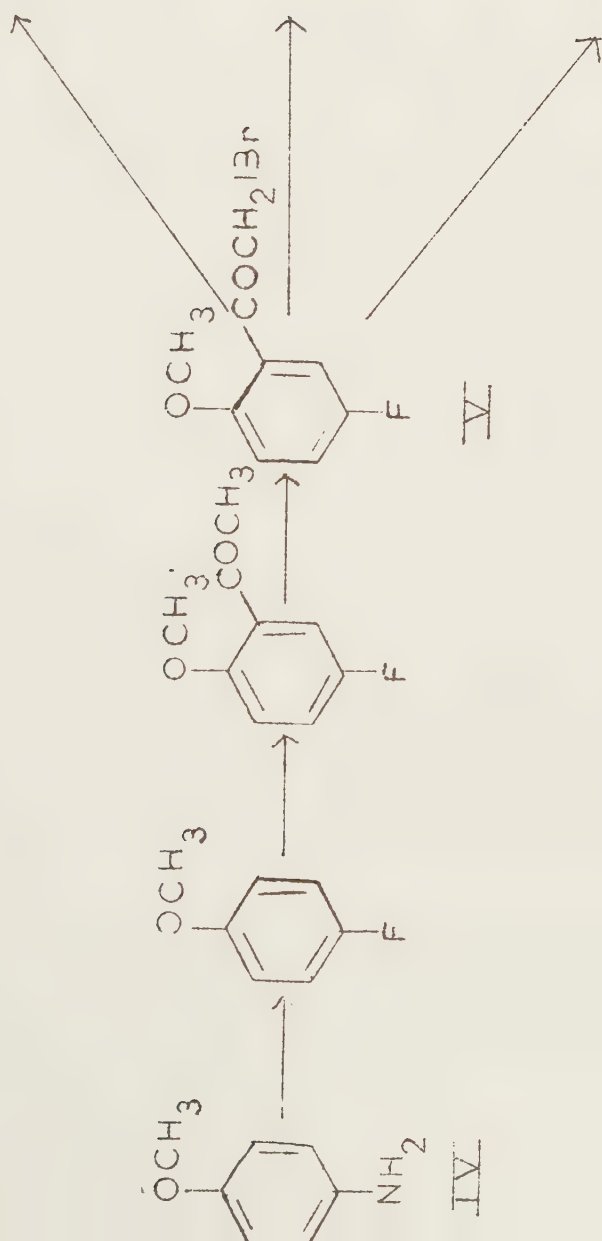
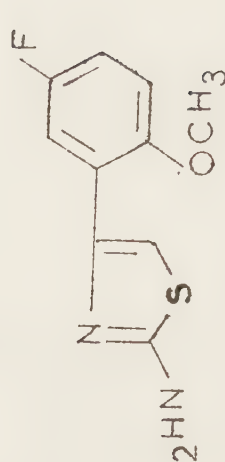
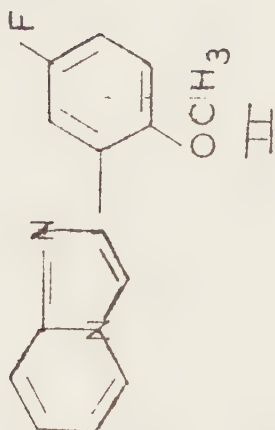
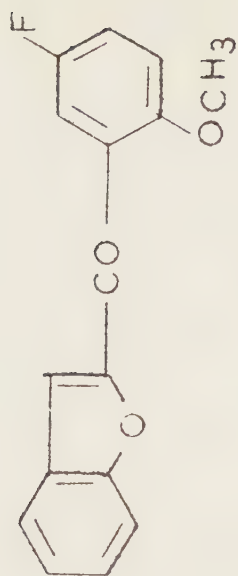


TABLEAU I



ENGLISH, MEAD et NIEMANN (25) ont préparé l'o. fluoro-anisol, en milieu chlorhydrique, selon la méthode appliquée par D.T. FLOOD (27) à la synthèse du fluorobenzène.

Nous décrivons la préparation du p.fluoro-anisol dans les conditions expérimentales de la réaction de SCHIEMANN; une technique identique est employée pour la synthèse de l'o.fluoro-anisol.

### Synthèse du p. fluoro-anisol

#### 1 - Préparation du fluoborate de p. méthoxyphényldiazonium :

Dans un récipient émaillé de 10 litres, muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre, on introduit 2.200 g (25 moles) d'acide fluoborique et 615 g (5 moles) de p. anisidine récemment rectifiée (Eb = 246° C).

La température est maintenue inférieure à 0° par un mélange extérieur de glace et de sel. Sous agitation mécanique, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 483 g (7 moles) de nitrite de sodium dans 650 ml d'eau.

On poursuit l'agitation 30 minutes après la fin de l'addition. Le complexe formé est essoré, lavé à l'eau glacée puis à l'éther de pétrole. Après séchage à l'air (loin de toute source de chaleur et de lumière) on obtient 1240 g d'une masse pulvérulente brune.

#### 2 - Décomposition du sel de diazonium :

Dans un ballon de deux litres à large ouverture, équipé d'un tube d'évacuation des gaz de large diamètre prolongé par un réfrigérant droit et d'une soupape hydraulique de sécurité, on introduit environ 500 g de sel de diazonium préalablement mélangé à 100 g de pierre ponce, afin d'éviter une décomposition explosive.

Avec la petite flamme de veilleuse d'un bec bunsen, on chauffe avec précaution une petite partie du complexe ; dès que la décomposition est amorcée, le mélange "fuse" de lui-même. Afin de parfaire cette décomposition, on effectue, ensuite, un chauffage intense du ballon.



Après une condensation partielle dans le réfrigérant, le distillat est recueilli dans l'eau contenue dans un tricol refroidi extérieurement vers 5° C. par un mélange de glace et de sel. Ce tricol est muni de deux tubes d'évacuation des gaz plongeant dans des absorbeurs, également refroidis, contenant une solution de soude à 3 %. On établit une légère dépression avec une trompe à eau pour favoriser une meilleure élimination des gaz ( $N_2$ ,  $BF_3$ ).

Le distillat est entraîné à la vapeur d'eau et extrait par le chloroforme. La solution chloroformique, lavée à l'eau puis avec une solution de soude à 5 % et une dernière fois à l'eau, est séchée sur du chlorure de calcium anhydre, filtrée, concentrée et distillée à la pression ordinaire.

On recueille 290 g d'un liquide légèrement jaune distillant à 153° C. sous 760 mm de mercure, soit un rendement de 47 %. Ce rendement est de 30 % pour l'o.fluoro-anisol ( $Eb_{760} = 155^\circ C.$ ).

#### B - ACETYLATION DES o. ET p. FLUORO-ANISOLS

Nous avons effectué l'acétylation de ces éthers phénoliques fluorés, selon la réaction de FRIEDEL et CRAFTS (28), par condensation d'un chlorure d'acide avec un hydrocarbure aromatique en présence d'une quantité équimoléculaire de tri-chlorure d'aluminium anhydre (45).

ENGLISH, MEAD et NIEMANN (25) ont préparé la fluoro-3 méthoxy-4 acétophénone en milieu sulfocarbonique suivant la technique mise au point par NOLLER et ADAMS (38).

Nous employons pour l'acétylation des fluoro-anisols la méthode décrite par BUU-HOI, LAVIT et DAT-XUONG (13) :

Dans un réacteur rodé, refroidi extérieurement par de la glace, muni d'un thermomètre, d'un tube d'introduction des matières premières, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium terminée par un absorbeur, on introduit successivement 200 ml de chlorure de méthylène anhydre, 0,5 mole de chlorure d'acétyle récemment rectifié et 0,5 mole de fluoro-anisol.



Le mélange étant refroidi (4° C. environ), on ajoute, sous agitation mécanique et par petites quantités (la température ne devant pas dépasser 5° C.), 0,5 mole de tri-chlorure d'aluminium finement pulvérisé.

On maintient l'agitation pendant 5 heures tout en laissant la température intérieure atteindre celle du laboratoire.

On décompose la solution en la versant dans un mélange d'eau, de glace et d'acide chlorhydrique. Les eaux-mères sont épuisées par le chlorure de méthylène qui est ensuite lavé par l'eau, puis par une solution de soude à 5 % et une dernière fois par l'eau. Après séchage de la solution méthylénique sur chlorure de calcium anhydre, filtration et concentration, le résidu est distillé sous pression réduite et recristallisé dans le benzène.

Fluoro-3 méthoxy-4 acétophénone :

Eb<sub>15</sub> : 140° - 143° C.

Cristallise dans le benzène en fines aiguilles incolores, F=92° - 93° C.

Rendement : 89 %

Fluoro-5 méthoxy-2 acétophénone :

Cette cétone, décrite par BUU-HOI et coll. (17), se présente sous forme de cristaux incolores, F=23° C.

Rendement : 67 %.

C - Ω - BROMATION DES FLUORO METHOXY ACETOPHENONES

La fixation d'un atome de brome sur la chaîne latérale d'une cétone aromatique est une réaction délicate nécessitant une rigoureuse mise au point.

KROHNKE et ELLEGAST (32), en 1953, ont constaté que dans la réaction suivante :



l'équilibre dépendait de nombreux facteurs (solvant, temps de contact, concentration en HBr et nature de la cétone). Pour favoriser la formation de dérivés



$\omega$ -bromés, ces auteurs préconisent l'emploi d'un catalyseur tel que le bromure d'aluminium et conseillent d'effectuer la réaction sous irradiation ultraviolette, en présence d'un léger excès d'HBr. Par contre, KROHNKE et ELLEGAST (32) remarquent que si, au fur et à mesure de sa formation, l'acide bromhydrique est éliminé, la bromation se fait sur le noyau.

En 1954, BUU-HOI (14) et ses collaborateurs ont observé que la bromation de l'hydroxy-4 acétophénone, par addition de brome dans l'acide acétique, conduit à l'hydroxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone alors que la même réaction effectuée dans l'acide acétique aqueux entraîne une bromation nucléaire.

De même en 1956, PEARSON et POPE (39) ont noté, lors de la bromation des acétophénones, que l'addition de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  en très petites quantités provoque une bromation de la chaîne latérale alors que l'addition de quantités plus importantes de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  conduit à une bromation nucléaire. D'après ces auteurs, le  $\text{Cl}_3\text{Al}$  formerait un complexe avec le radical  $\text{CH}_3\text{CO}$ , empêchant ainsi l'addition du brome, lequel se fixerait alors sur le noyau.

Nous avons réalisé l'  $\omega$ -bromation des fluoro méthoxy acétophénones, dans les conditions expérimentales suivantes :

Dans un tricol rodé, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant avec garde à chlorure de calcium reliée à un absorbeur, on introduit successivement 100 ml d'acide acétique et 0,2 mole de fluoro méthoxy acétophénone. On ajoute goutte à goutte par l'ampoule à brome, sous irradiation ultraviolette et avec agitation mécanique, une solution de 0,25 mole de brome dans 50 ml d'acide acétique. La réaction est amorcée en ajoutant quelques cristaux de tri-chlorure d'aluminium.

Après l'addition complète du brome, on poursuit l'agitation pendant une heure, puis on laisse au repos une demi-heure. On verse ensuite la solution acétique sur un mélange de glace et d'eau. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau glacée, séché et recristallisé dans l'éthanol.



Fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone (13)

Aiguilles incolores (F = 78° C.)

Rendement : 60 %

Fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone (17)

Cristaux incolores (F = 79° C.)

Rendement : 55 %

Ces deux acétophénones  $\omega$ -bromées sont lacrymogènes et provoquent une irritation de la peau ; on les conserve à l'abri de la lumière et de la chaleur dans des flacons en verre coloré, bouchés à l'émeri.



## II - HETEROCYCLES DERIVES DES o. ET p. FLUORO-ANISOLS

Nous décrirons, dans ce chapitre, la préparation et les propriétés physico-chimiques des différents hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés dérivés des o. et p. fluoro-anisols.

Les points de fusion sont déterminés par la méthode des tubes capillaires avec chauffage progressif sauf pour quelques chlorhydrates où nous employons la méthode du point de fusion instantanée.

Avant d'entreprendre l'étude pharmacodynamique de ces substances, il nous a paru intéressant d'étudier leurs solubilités à la concentration de 1%. Les solvants choisis sont ceux usuellement utilisés en pharmacodynamie :

- eau à pH 4 - 5,5 - 7.
- éthanol dilué à 50 p. 100 en volume avec de l'eau distillée.
- propylène-glycol dilué à 50 p. 100 en volume avec de l'eau distillée.
- diméthylformamide dilué à 50 p. 100 en volume avec de l'eau distillée.
- éthanol.
- diméthylformamide.
- propylène-glycol.

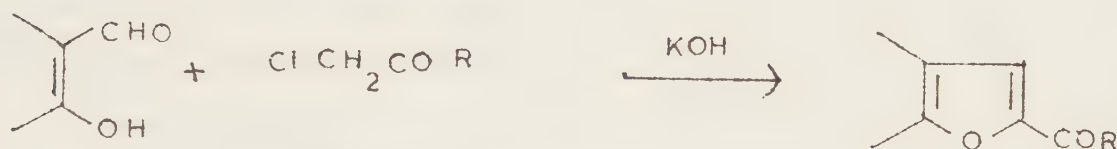
La structure de ces substances sera étudiée par spectrographie infrarouge.

### A - HETEROCYCLES OXYGENES : BENZOFURANNES

La synthèse de ces dérivés est effectuée dans les conditions expérimentales de la réaction de STOERMER (44) :



La condensation des aldéhydes salicyliques avec des cétones  $\alpha$ -halogénées en présence de potasse alcoolique conduit, par cyclisation, à des acyl-2 benzofurannes (18).



Comme l'ortho-halogénéation de la fonction phénol semble potentialiser les propriétés pharmacodynamiques (cf le diiodo - 3,5 hydroxy-4 benzoyl) -3 éthyl-2 benzofuranne(20) nous avons préparé le (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl) - 2 benzofuranne par action de l'iode sur le dérivé phénolique correspondant en présence d'oxyde jaune de mercure (36).

Tous ces composés étant insolubles dans l'eau et solubles uniquement dans des solvants organiques (diméthylformamide ou propylène-glycol) non dépourvus d'action pharmacologique (33), nous avons essayé de modifier la solubilité de la molécule par fixation d'un radical hydrophile à forme amino-alcoylée. Ainsi avons-nous synthétisé le (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylaminoéthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne et le (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylaminoéthoxy-2 benzoyl) -2 benzofuranne.

Nous avons préparé ces hétérocycles oxygénés dans les conditions expérimentales suivantes :

On ajoute, à une solution de potasse (une mole) dans l'éthanol absolu, une mole d'aldéhyde salicylique mono ou di-substitué . On chauffe jusqu'à complète dissolution et introduit, par petites fractions, une mole d'acétophénone  $\omega$ -bromée.

Le mélange est porté 2 heures à reflux ; le précipité minéral formé est éliminé par filtration à chaud sur büchner et lavé par de l'éthanol absolu chauffé vers  $70^\circ$ .

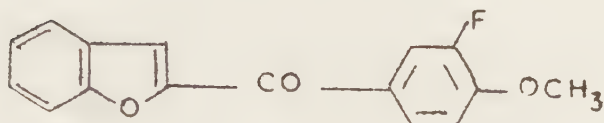


Le filtrat est concentré sous pression réduite et le produit obtenu, recristallisé dans l'éthanol.

Si le précipité est trop important, le mélange est dilué à l'eau et extrait par le benzène. La solution benzénique est lavée à l'eau, séchée sur chlorure de calcium anhydre, filtrée, concentrée et distillée. Le produit résultant est recristallisé dans l'éthanol, après filtration sur charbon activé.

1 - Benzofurannes dérivés de l'o.fluoro-anisol-

(Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne (10)



Obtenu par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4 ω-bromo-acétophénone avec l'aldéhyde salicylique (Rdt = 53 %).

Fines aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 121° C.).

Halochromie brun jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{16}H_{11}O_3$

calc % : C 71,11    H    4,1

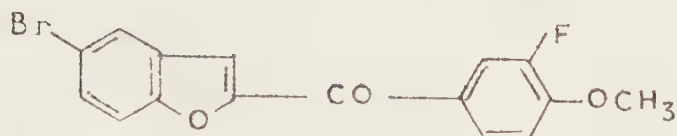
tr.        :    71,13            4,08

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le propylène-glycol et le diméthylformamide.



(Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 bromo-5 benzofuranne



Préparé par condensation de l'aldéhyde bromo-5 salicylique avec la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone (Rdt 51 %).

Microcristaux jaunes recristallisés dans l'éthanol (F = 158° C.).

Halochromie jaune-brun avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>16</sub> H<sub>10</sub> O<sub>3</sub> F Br

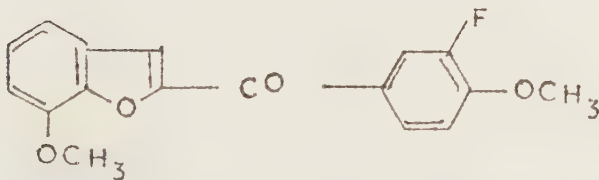
calc % : C 55,03 H 2,89

tr. : 55,1 2,84

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide dilués au demi.
- soluble dans l'éthanol et le propylène-glycol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 méthoxy-7 benzofuranne



Obtenu par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone avec l'o. vanilline (Rdt 55 %).



Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 114° C.).

Halochromie orange avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>17</sub> H<sub>13</sub> O<sub>4</sub> F

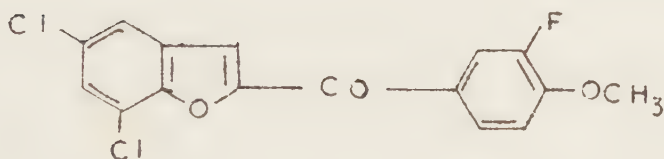
calc. % : C 68                      H 4,36

tr.                      :      67,98                      4,35

Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi
- peu soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 di-chloro-5,7 benzofuranne



Préparé à partir de la fluoro-3 méthoxy-4 ω-bromo-acétophénone et de l'aldéhyde di-chloro 3-5 salicylique (Rdt 58 %).

Aiguilles jaune clair recristallisées dans l'éthanol (F = 150° C.).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>16</sub> H<sub>9</sub> O<sub>3</sub> Cl<sub>2</sub> F

calc % : C 56,65      H 2,68      Cl 20,91

tr.                      :      56,64                      2,71                      20,89

Solubilité :

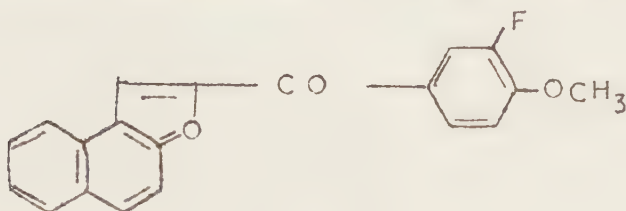
- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi
- très peu soluble dans le propylène-glycol et dans l'éthanol dilué au demi : (solution colorée en rose)



- peu soluble dans l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi (solution colorée en rose)

- soluble dans le diméthylformamide (coloration bleue).

(Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 naphto (1', 2' : 4,5) furanne



La condensation de l'aldéhyde hydroxy-2 naphtoïque avec la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone conduit avec un rendement de 65 % à de fines paillettes incolores (recristallisation dans l'éthanol F = 156° C.).

Halochromie rouge avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>20</sub> H<sub>13</sub> O<sub>3</sub> F

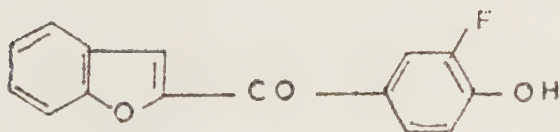
calc % : C 74,95 H 4,09

tr. : 74,92 4,07

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi.
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne





La déméthylation est obtenue, selon la méthode décrite par BUU-HOI et coll. (13), en chauffant à l'ébullition 6 g de chlorhydrate de pyridine récemment préparé et 3 g de (fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne pendant 20 minutes, dans un erlenmeyer surmonté d'un réfrigérant à air. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée, essoré et recristallisé dans l'éthanol, après filtration sur charbon animal (Rdt 85 %).

Microcristaux incolores recristallisés dans l'éthanol (F : 158° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>15</sub> H<sub>9</sub> O<sub>3</sub> F

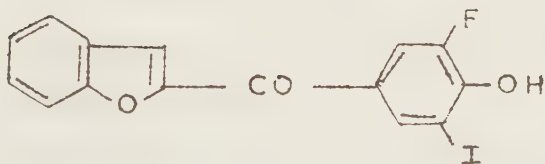
|           |   |       |   |      |
|-----------|---|-------|---|------|
| calc. % : | C | 70,33 | H | 3,53 |
|-----------|---|-------|---|------|

|       |  |             |  |      |
|-------|--|-------------|--|------|
| tr. : |  | 70,32-70,34 |  | 3,57 |
|-------|--|-------------|--|------|

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne



L'iodation est effectuée selon la technique de MEYER et KREIS (36).

Sous agitation magnétique et à la température du laboratoire, on ajoute 2 g d'oxyde jaune de mercure et quelques cristaux de bi-iodure de mercure à une solution de 2 g de (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne dans 15 ml de dioxane.



On refroidit le mélange par un bain d'eau froide, et on introduit 4 g d'iode en agitant vigoureusement jusqu'à dissolution complète du métal-  
loïde.

On élimine, par filtration sur büchner, le précipité d'iodure de mercure formé et le filtrat est versé dans une solution de 1 g d'iodure de potassium dans 60 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 15 minutes puis laissé au repos 1 heure. On essore le précipité formé et le lave avec une solu-  
tion diluée d'iodure de potassium, puis avec de l'eau glacée. Le précipité  
séché est recristallisé dans l'éthanol après décoloration par le charbon animal.

La faiblesse des rendements obtenus lors d'essais préliminaires en milieu éthylique nous a conduit à choisir le dioxane comme solvant réactionnel (Rdt 60 %).

Microcristaux jaunes recristallisés dans l'éthanol ( $F = 189^{\circ} \text{ C.}$ ).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $\text{C}_{15} \text{H}_8 \text{O}_3 \text{F I}$

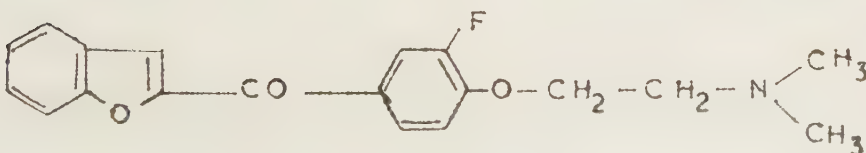
calc. % :                      C    47,14                      H    2,11

tr.                                47,12                      2,20

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et dans le diméthyl-  
formamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylaminoéthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne





On dissout à chaud une mole de (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne dans l'éthanol et ajoute, sous agitation mécanique, une molécule de soude dissoute dans le minimum d'eau. On laisse refroidir et on introduit une mole de diméthylaminochloréthane ; le mélange est porté deux heures à reflux sous agitation constante. On évapore sous vide l'excès de solvant, reprend par de l'eau glacée et extrait par de l'éther déperoxydé. La solution étherée est lavée à l'eau glacée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et distillée sous pression réduite. On obtient un liquide très visqueux de couleur brune qui, dissous dans l'éther anhydre, est transformé en chlorhydrate par addition d'une solution d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique gazeux (Rdt : 48 %).

Base :

Huile jaune-brun ( $E_{b_{0,5}}$  : 180° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{19} H_{18} O_3 N F$

calc. % :            C 69,72    H 5,54

tr.            :            69,75        5,56

Solubilité :

- insoluble dans l'eau à pH 7 et à pH 5,5

- peu soluble dans l'eau pH 4, dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi

- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi

- très soluble dans le diméthylformamide.

Chlorhydrate :

Microcristaux incolores recristallisés dans l'éthanol absolu, (F = 241° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.



Analyse :  $C_{19} H_{19} O_3 N Cl F$

calc. % : C 62,70 H 5,27 Cl 9,75

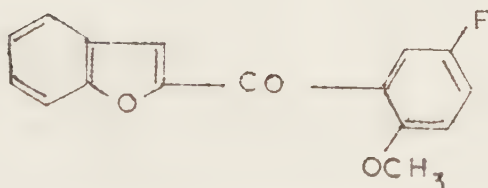
tr. : 62,68 5,29 9,78

Solubilité :

- très peu soluble dans l'eau pH 7
- soluble dans l'eau pH 4 et pH 5,5 dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi
- très soluble dans le diméthylformamide, le propylène-glycol et l'éthanol.

2 - Benzofurannes dérivés du p.fluoro-anisol.

(Fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone avec l'aldéhyde salicylique (Rdt : 55 %).

Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 82° C.).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{16} H_{11} O_3 F$

calc. % : C 71,11 H 4,10

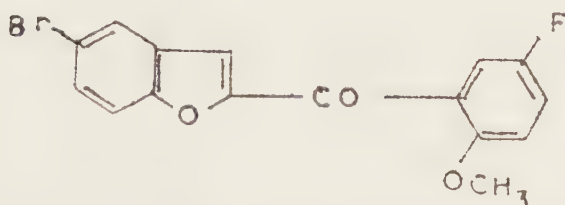
tr. : 71,14 4,11

Solubilité :

- très peu soluble dans l'eau à pH 4, à pH 5,5, et pH 7
- peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide et dans le diméthylformamide dilué au demi.



(Fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 bromo-5 benzofuranne



Obtenu en condensant la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec l'aldéhyde bromo-5 salicylique (Rdt : 58 %).

Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 162° C).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{16}H_{10}O_3Br$

calc. % : C 55,03 H 2,89

tr. : 55,02 2,87

Solubilité:

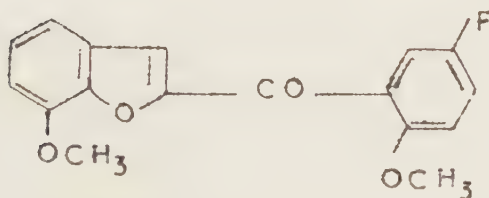
- insoluble dans l'eau, dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués  
au demi

- très peu soluble dans le diméthylformamide dilué au demi

- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol

- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 méthoxy-7 benzofuranne



Préparé à partir de l'o. vanilline et de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone (Rdt : 63 %).



Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 111° C.).

Halochromie orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>17</sub> H<sub>13</sub> O<sub>4</sub> F

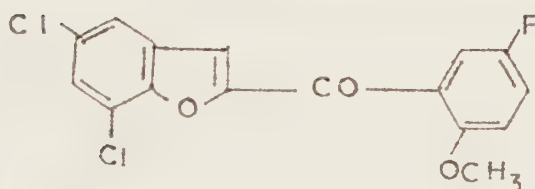
calc. % : C 68,00 H 4,36

tr. : H 67,97 4,37

Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi
- peu soluble dans le propylène-glycol, dans l'éthanol et le diméthylformamide dilués au demi
- soluble dans l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 di-chloro-5,7 benzofuranne



Obtenu par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone avec l'aldéhyde di-chloro 3-5 salicylique (Rdt = 56 %).

Microcristaux jaunes recristallisés dans l'éthanol (F = 167° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>16</sub> H<sub>9</sub> O<sub>3</sub> Cl<sub>2</sub> F

calc. % : C 56,65 H 2,68

tr. : 56,63 2,70

Solubilité :

- insoluble dans l'eau à pH 4
- très peu soluble dans l'eau à pH 7, dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi (Coloration rose violet).

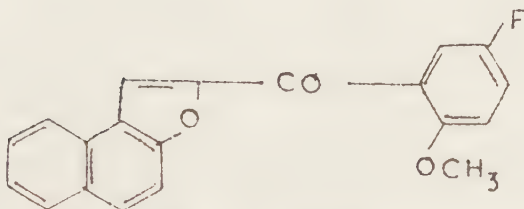


- peu soluble dans l'éthanol, et dans le diméthylformamide dilué au demi (coloration rose violet).

- soluble dans le propylène-glycol

- très soluble dans le diméthylformamide (coloration bleue).

(Fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 naphto (1', 2' : 4,5) furanne



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo acétophénone avec l'hydroxy-2 naphtaldéhyde (Rdt = 62 %).

Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 139° C.).

Halochromie rouge dans l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{20}H_{13}O_3F$

calc. % : C 74,95 H 4,09

tr. 74,99 4,12

Solubilité :

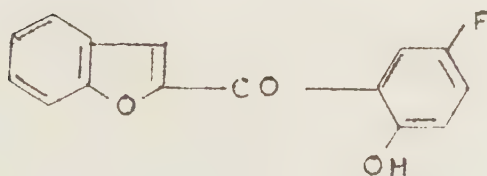
- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi

- peu soluble dans l'éthanol dilué au demi

- soluble dans le diméthylformamide dilué au demi, l'éthanol et le propylène-glycol

- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne





Obtenu par déméthylation du (fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne par le chlorhydrate de pyridine (Rdt : 76 %).

Aiguilles jaunes recristallisées dans l'éthanol (F = 94 ° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{15}H_9O_3F$

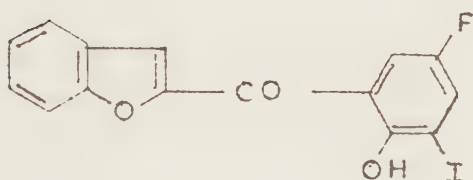
calc. %: C 70,33 H 3,53

tr. 70,30 3,54

Solubilité :

- insoluble dans l'eau à pH 7 et dans l'éthanol dilué au demi
- peu soluble dans l'eau pH 4 et pH 5 et dans le propylène-glycol dilué au demi
- soluble dans le propylène-glycol, dans le diméthylformamide dilué au demi et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne



L'iodation est effectuée selon la technique utilisée pour le (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne (Rdt = 51 %).

Cristaux jaunes recristallisés dans l'éthanol (F = 126° C.)

Halochromie jaune clair avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{15}H_8O_3FI$

calc. % : C 47,14 H 2,11

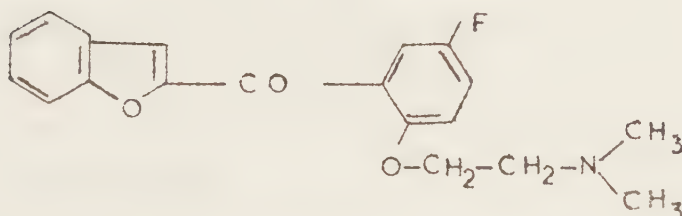
tr. 47,11 2,13



Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi
- soluble dans le propylène-glycol, dans le diméthylformamide dilué au demi et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne



Préparé dans les mêmes conditions que le (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne (Rdt : 52 %).

Base :

Huile très visqueuse ( $Eb_{0,25} = 178-182^{\circ} C.$ ).

Halochromie jaune brun avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{19} H_{18} O_3 N F$

calc. % : C 69,72 H 5,54

tr. : 69,75 5,51

Solubilité :

- insoluble dans l'eau pH 7 et pH 5,5
- peu soluble dans l'eau pH 4, dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le propylène-glycol et le diméthylformamide.

Chlorhydrate

Microcristaux incolores recristallisés dans l'éthanol absolu ( $F=145^{\circ} C.$ ).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.



Analyse:  $C_{19}H_{19}O_3NFCl$

|           |   |       |   |      |    |      |
|-----------|---|-------|---|------|----|------|
| calc. % : | C | 62,70 | H | 5,27 | Cl | 9,75 |
| tr. :     |   | 62,73 |   | 5,27 |    | 9,73 |

Solubilité :

- peu soluble dans l'eau pH 7
- soluble dans l'eau pH 5,5 et pH 4, l'éthanol dilué au demi, dans le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi.
- très soluble dans le diméthylformamide, le propylène-glycol et l'éthanol.

CONCLUSION

La réaction de STOERMER, appliquée à la condensation des aldéhydes salicyliques diversement substituées avec les fluoro méthoxy  $\omega$ -bromo-acétophénones, nous a permis d'accéder à une série nouvelle de benzofurannes fluorés.

Les produits obtenus sont toujours bien cristallisés, leurs points de fusion sont relativement élevés.

Les halochromies dans l'acide sulfurique sont généralement faibles sauf pour les (fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 méthoxy-7 benzofuranne et (fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 méthoxy-7 benzofuranne où elles sont oranges et pour les (fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)2 naphto (1', 2' : 4,5) furanne et (fluoro-5 méthoxy-2 benzoyl)-2 naphto (1', 2' : 4,5) furanne où elles sont d'un rouge intense.

L'étude biologique de ces substances, généralement insolubles dans les solvants utilisés en pharmacodynamie, s'avérerait de ce fait extrêmement délicate ; aussi, avons-nous dû modifier la structure physico-chimique de certaines de ces molécules par fixation d'un groupement hydrophile amino-alcoylé.



## B - HETEROCYCLES AZOTES : PYRIMIDAZOLES

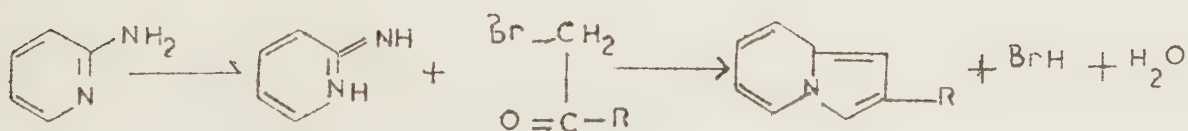
Depuis TSCHITSCHIBABIN (46), on sait que la condensation des cétones  $\alpha$ -halogénées avec les  $\alpha$ -amino pyridines conduit, par cyclisation, à des pyrimidazoles-2 substitués et non à des bases de Schiff ou à des cétones  $\alpha$ -aminées (15). Dans cette condensation, l' $\alpha$ -amino pyridine réagirait sous sa forme tautomère "imine" (11),



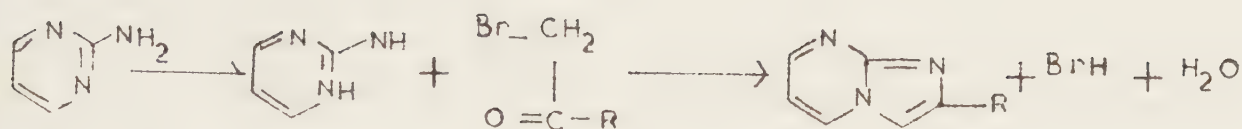
De même, la forme active de l'amino-2 pyrimidine serait l'imino-2 dihydro-1,2 pyrimidine :



Conséquemment, la condensation de ces amines avec une cétone  $\alpha$ -bromée conduit soit à des pyrimidazoles (I) soit à des substances nommées "aza-pyrimidazoles" (II) en raison de leur ressemblance avec les pyrimidazoles (12 - 16).







## II

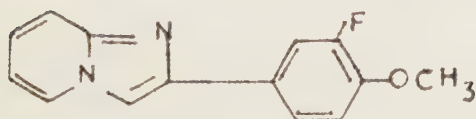
Nous étudierons, dans ce chapitre, la condensation des fluoro méthoxy  $\omega$ -bromo-acétophénonnes avec les amino-2 pyridines et les amino-2 pyrimidines diversement substituées.

Les chlorhydrates de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole et de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole, sels hydrosolubles, sont préparés pour l'étude pharmacologique.

**SYNTHESE :** On chauffe pendant deux heures à reflux une solution concentrée de cétone  $\omega$ -bromée et d'amino-2 pyridine en quantités équimoléculaires dans l'éthanol absolu. On refroidit et précipite le bromhydrate de pyrimidazole ainsi formé par addition d'éther anhydre ; le bromhydrate est ensuite traité par une solution aqueuse de carbonate de sodium et la base libérée est essorée, lavée à l'eau et recristallisée dans l'éthanol après filtration sur charbon animal.

### 1 - Pyrimidazoles dérivés de l'o.fluoro-anisol.

#### (Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 pyrimidazole



Préparé par action de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone sur l'amino-2 pyridine (Rdt = 81 %).



Cristaux brillants incolores recristallisés dans l'éthanol (F = 152° C.).

Halochromie vert jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>14</sub> H<sub>11</sub> N<sub>2</sub> O F

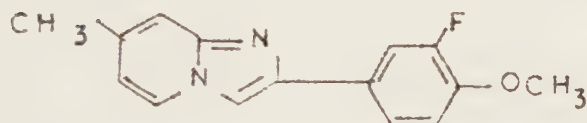
|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 69,40 | H | 4,57 | N | 11,56 |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|

|     |   |       |  |      |  |       |
|-----|---|-------|--|------|--|-------|
| tr. | : | 69,43 |  | 4,56 |  | 11,59 |
|-----|---|-------|--|------|--|-------|

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol dilué au demi
- peu soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol dilués au demi et dans le propylène-glycol
- soluble dans l'éthanol et le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-7 pyrimidazole



Synthétisé à partir de la fluoro-3 méthoxy-4 ω-bromo-acétophénone et de l'amino-2 méthyl-4 pyridine (Rdt = 58 %).

Cristaux jaunes recristallisés dans l'éthanol (F = 160° C.).

Halochromie jaune vert avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> F O

|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 70,31 | H | 5,11 | N | 10,92 |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|

|     |   |             |  |      |  |       |
|-----|---|-------------|--|------|--|-------|
| tr. | : | 70,30-70,32 |  | 4,99 |  | 10,95 |
|-----|---|-------------|--|------|--|-------|

Solubilité

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi



- peu soluble dans le propylène-glycol.
- soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-8 pyrimidazole



Obtenu à partir de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone et de l'amino-2 méthyl-3 pyridine (Rdt = 49 %).

Aiguilles jaune clair recristallisées dans l'éthanol (F = 123° C.).

Halochromie verte avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> F O

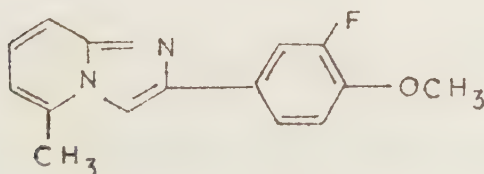
calc. % : C 70,31 H 5,11 N 10,92

tr. : 70,32 5,12 10,93

Solubilité :

- insoluble dans l'eau distillée et l'eau à pH 9
- très peu soluble dans l'eau à pH 3
- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi.
- soluble dans le propylène-glycol, le diméthylformamide et l'éthanol.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-5 pyrimidazole





Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone et de l'amino-2 méthyl-6 pyridine.

Malgré 4 essais consécutifs, cette substance n'a pas été obtenue ; ceci serait probablement dû à l'encombrement stérique provoqué par le groupement méthyle en position 5.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 aza-8 pyrimidazole



Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone et de l'amino-2 pyrimidine (Rdt = 79 %).

Microcristaux jaunes recristallisés dans un mélange éthanol-benzène (F = 196° C.).

Halochromie brun jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>13</sub> H<sub>10</sub> N<sub>3</sub> O F

calc. % : C 64,20      H 4,14      N 17,27

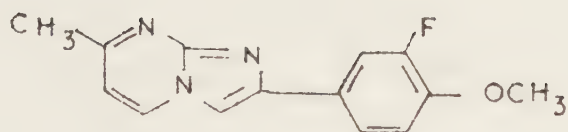
tr. : 64,19              4,11              17,29

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi.
- peu soluble dans le diméthylformamide dilué au demi et le propylène-glycol
- soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-7 aza-8 pyrimidazole





Synthétisé par action de l' amino-2 méthyl-4 pyrimidine sur la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone (Rdt : 41 %).

Aiguilles jaunes brillantes recristallisées dans l'éthanol (F = 211° C).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>14</sub> H<sub>12</sub> N<sub>3</sub> O F

|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 65,35 | H | 4,70 | N | 16,33 |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|

|       |  |       |  |      |  |       |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|
| tr. : |  | 65,38 |  | 4,72 |  | 16,36 |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide et le propylène-glycol.

Chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole .



La déméthylation est obtenue en chauffant intensément pendant 20 minutes le (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 pyrimidazole en présence de trois fois son poids de chlorhydrate de pyridine. La chloruration est effectuée par action de l'acide chlorhydrique gazeux (en solution dans l'éther anhydre) sur la base en solution dans l'éther anhydre (Rdt = 59 %) .



Microcristaux incolores recristallisés dans l'éthanol absolu (F=280°C)

Halochromie jaune pâle avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{13} H_{10} N_2 O F Cl$

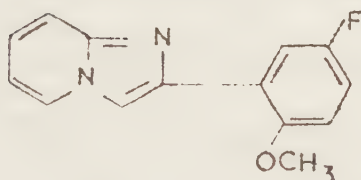
|           |   |       |   |      |   |       |    |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| calc. % : | C | 59    | H | 3,81 | N | 10,58 | Cl | 13,39 |
| tr. :     |   | 59,03 |   | 3,82 |   | 10,60 |    | 13,39 |

Solubilité :

- soluble dans l'eau chaude
- peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et dans le diméthyl-formamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide.

## 2 - Pyrimidazoles dérivés du p. fluoro-anisol.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 pyrimidazole



Préparé à partir de l'amino-2 pyridine condensée avec la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone (Rdt = 69 %).

Microcristaux incolores recristallisés dans l'éthanol (F = 138° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{14} H_{11} N_2 O F$

|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 69,40 | H | 4,57 | N | 11,56 |
| tr. :     |   | 69,39 |   | 4,54 |   | 11,53 |



Solubilité :

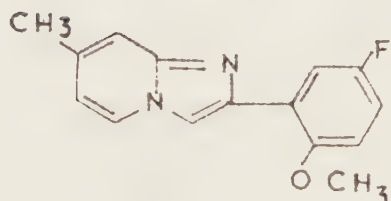
- insoluble dans l'eau distillée, l'eau à pH 4, peu soluble dans l'eau à pH 7

- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi

- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol

- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 méthyl-7 pyrimidazole



Obtenu par condensation de l' amino-2 méthyl-4 pyridine avec la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone (Rdt : 78 %).

Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol (F : 121° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> F O

calc. % : C 70,31 H 5,11 N 10,92

tr. : 70,34 5,12 10,90

Solubilité :

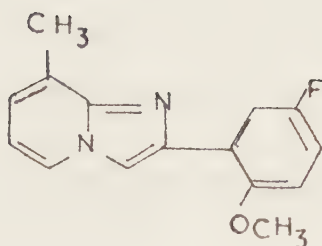
- insoluble dans l'eau

- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi

- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 méthyl-8 pyrimidazole





Résultant de la condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec l'amino-2 méthyl-3 pyridine (Rdt : 42 %).

Cristaux incolores recristallisés dans l'éthanol (F = 117° C).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

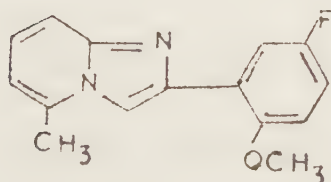
Analyse : C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>2</sub> F O

|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 70,31 | H | 5,11 | N | 10,92 |
| tr. :     |   | 70,33 |   | 5,09 |   | 10,89 |

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, le diméthylformamide et l'éthanol.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 méthyl-5 pyrimidazole

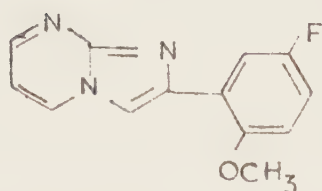


Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo -acétophénone et de l'amino-2 méthyl-6 pyridine.



Comme pour son homologue dérivé de l'o.fluoroanisole, la condensation n'a pas eu lieu ; l'empêchement stérique provoqué par le méthyle en position 5 en serait probablement la cause.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 aza-8 pyrimidazole



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec l' amino-2 pyrimidine (71 %).

Aiguilles incolores recristallisées dans l'éthanol ( $F = 172^{\circ} C$ ).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{13} H_{10} N_3 O F$

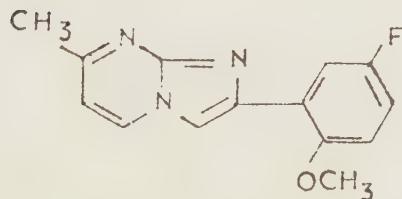
|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 64,20 | H | 4,14 | N | 17,27 |
| tr. :     |   | 64,18 |   | 4,17 |   | 17,25 |

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans l'éthanol et propylène-glycol dilués au demi
- peu soluble dans le diméthylformamide dilué au demi et dans le propylène-glycol.

- soluble dans l'éthanol et le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 méthyl-7 aza -8 pyrimidazole





Obtenu en condensant l'amino-2 méthyl-4 pyrimidine avec la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone (Rdt = 44 %).

Paillettes nacrées incolores recristallisées dans l'éthanol (F = 190°C).

Halochromie jaune d'or avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>14</sub> H<sub>12</sub> N<sub>3</sub> O F

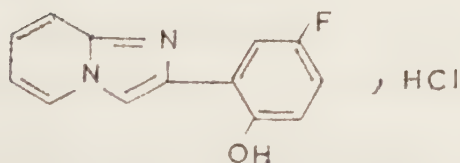
|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 65,35 | H | 4,70 | N | 16,33 |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|

|     |   |       |  |      |  |       |
|-----|---|-------|--|------|--|-------|
| tr. | : | 65,36 |  | 4,72 |  | 16,35 |
|-----|---|-------|--|------|--|-------|

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol dilué au demi
- peu soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol dilués au demi et dans le propylène-glycol
- soluble dans le diméthylformamide.

Chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole



Préparé selon le même mode opératoire que le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole et avec un rendement de 61 %, ce chlorhydrate se présente sous forme de microcristaux incolores (F=198°C).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>13</sub> H<sub>10</sub> N<sub>2</sub> O F Cl

|           |   |    |   |      |   |       |    |       |
|-----------|---|----|---|------|---|-------|----|-------|
| calc. % : | C | 59 | H | 3,81 | N | 10,58 | Cl | 13,39 |
|-----------|---|----|---|------|---|-------|----|-------|

|     |  |       |  |      |  |       |  |       |
|-----|--|-------|--|------|--|-------|--|-------|
| tr. |  | 58,97 |  | 3,83 |  | 10,59 |  | 13,42 |
|-----|--|-------|--|------|--|-------|--|-------|



Solubilité :

- peu soluble dans l'eau pH 3 et dans l'eau pH 9, dans le diméthylformamide et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans l'eau pH 5,5 et dans le propylène-glycol dilué au demi
- très soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide.

CONCLUSION

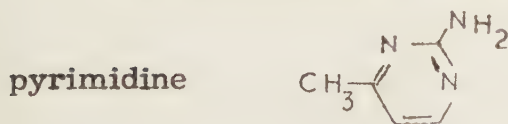
La condensation des cétones  $\omega$ -bromées dérivées des o. et p. fluoro-anisols avec les amino-2 pyridines et les amino-2 pyrimidines nous a permis d'obtenir des pyrimidazoles diversement substitués.

Les réactions s'effectuent aisément sauf dans le cas de la condensation de l'amino-2 méthyl-6 pyridine avec les  $\omega$ -bromo-acétophénonnes où le groupement méthyle en 6 de la pyridine empêcherait la cyclisation par effet stérique.

Les substances obtenues sont bien cristallisées et généralement incolores. Elles donnent avec l'acide sulfurique concentré des halochromies jaunes sauf pour les (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 pyrimidazole, (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-7 pyrimidazole et (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-2 méthyl-8 pyrimidazole où l'on remarque une intense coloration verte.

Les points de fusion sont toujours plus élevés dans la série de l'ortho-fluoro-anisol que dans celle du para-fluoro-anisol.

Il est intéressant de noter également que dans le cas de l'amino-2 méthyl-4



la cétone  $\alpha$ -halogénée réagit dans le sens

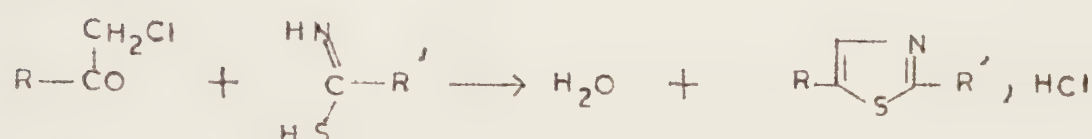
d'une cyclisation pyrimidazolique, par intervention de la fonction amine, et non dans le sens d'une cyclisation pyrrocolinique par intervention du radical méthyl, ceci indiquant une réactivité plus grande du groupement  $\text{NH}_2$ .



Ces pyrimidazoles possèdent la propriété d'être facilement transformés en chlorhydrates, sels hydrosolubles, ce qui est d'un grand intérêt quant à leur utilisation pharmacodynamique ultérieure.

## C - HETEROCYCLES SOUFRES : THIAZOLES

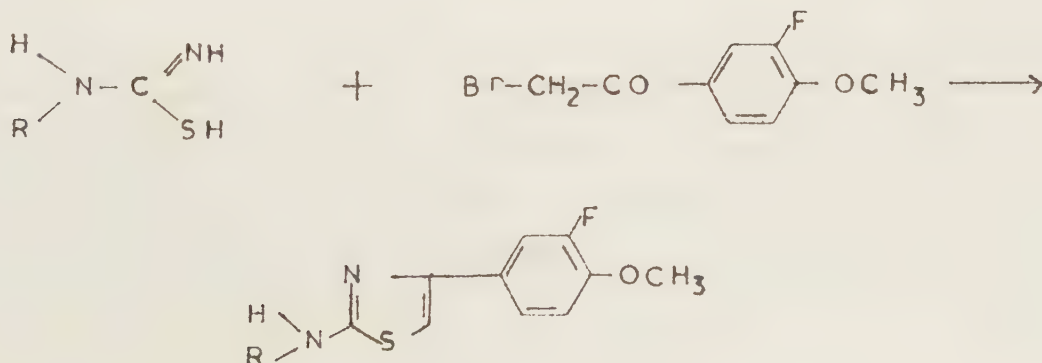
Selon HANTZSCH (30), la condensation des  $\alpha$ -chloro cétones avec les thio-amides conduit, après cyclisation, aux thiazoles.



Dans cette réaction, les thio-amides réagissent sous leurs formes tautomères imines (49).



Cette synthèse appliquée à la condensation des fluoro-méthoxy  $\omega$ -bromo-acétophénonnes avec des thiourées simples ou substituées nous permet d'accéder à une série nouvelle d'amino-2 thiazoles





Afin d'étudier les limites de cette réaction, nous avons choisi des thio-urées dont les substituants occupent un volume moléculaire de plus en plus important.

R = éthyl, allyl, phényl, naphtyl et hydrazyl.

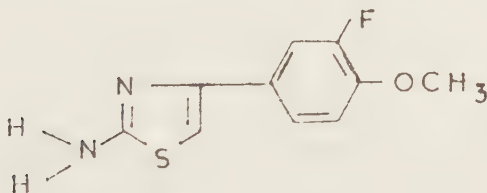
Nous avons préparé les chlorhydrates de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole et de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole afin d'augmenter l'hydrosolubilité de ces substances en vue de l'étude pharmacodynamique.

## SYNTHESE

On met deux heures à reflux, une solution éthylique de 2 moles de thio-urée et de 1 mole de cétone  $\omega$ -bromée. Après concentration du solvant et refroidissement, le mélange résultant est versé dans une solution aqueuse de soude à 10 % et laissé 3 heures au repos ; le précipité formé (\*) est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol ou le cyclohexane après filtration sur charbon animal.

### 1 - Amino-2 thiazoles dérivés de l'o.fluoro-anisol

#### (Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole.



(\*) S'il n'y a pas précipitation de l' amino-2 thiazole fluoré, on épuise la solution basique par le benzène. La solution benzénique est lavée à l'eau, séchée sur chlorure de calcium anhydre, concentrée et distillée. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol ou le cyclohexane.



Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4 ω-bromo-acétophénone avec la thio-urée (Eb 0,35 = 160° C). (Rdt 74 %).

Recristallisation dans l'éthanol : microcristaux jaunes (F = 183° C).

Halochromie brune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>10</sub> H<sub>9</sub> N<sub>2</sub> O S F

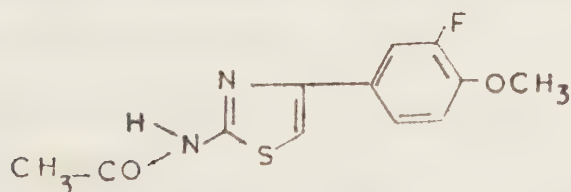
calc. % : C 53,57 H 4,05

tr. : 53,59 4,02

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, dans le diméthylformamide dilué au demi et l'éthanol.
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 acétamino-2 thiazole.



On ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique 3,5 g d'anhydride acétique à une solution refroidie à zéro degré de 2 g de (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 amine-2 thiazole dans 10 ml de pyridine. La solution est versée sur un mélange de glace et d'acide acétique ; le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol après filtration sur charbon animal (Rdt = 69 %).

Microcristaux jaunes (F = 190° C.).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.



Analyse :  $C_{12} H_{11} N_2 S O_2 F$

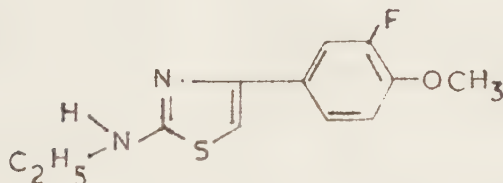
calc. % : C 54,11      H 4,16

tr.      53,98      4,18

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol dilués au demi
- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 éthylamino-2 thiazole



Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone et de l'éthylthio-urée (79 %).

Recristallisé dans le cyclohexane : microcristaux incolores ( $F = 83^{\circ}C$ ).

Halochromie jaune-brun avec l'acide sulfurique concentré,

Analyse :  $C_{12} H_{13} N_2 O F S$

calc. % : C 57,12      H 5,19      N 11,09

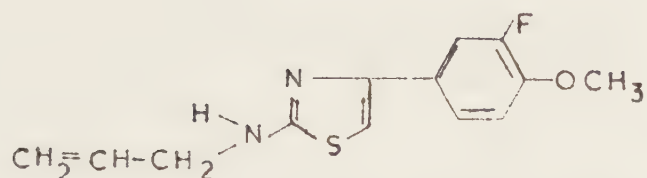
tr.      :      57,15      5,20      11,10

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi.
- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.



(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 allylamino-2 thiazole



Obtenu en condensant la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone avec la thiosinamine (Rdt : 55 %).

Huile visqueuse jaune clair ( $Eb_{0,25} = 190^{\circ}C$ ).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{13} H_{13} N_2 S F O$

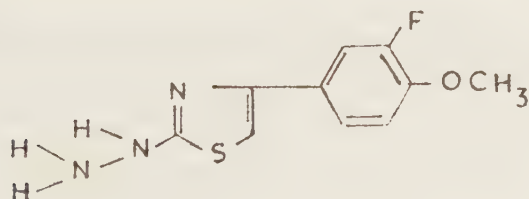
|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 59,08 | H | 4,95 | N | 10,59 |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|

|       |  |       |  |      |  |       |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|
| tr. : |  | 59,05 |  | 4,98 |  | 10,56 |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|

Solubilité :

- insoluble dans l'eau distillée et dans l'eau à pH 9
- très peu soluble dans l'eau pH 3
- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi.
- soluble dans le propylène-glycol et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 hydrazino-2 thiazole

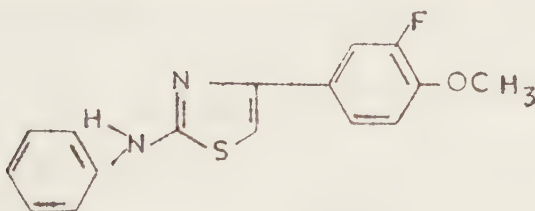


Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo-acétophénone et de la thiosemicarbazide.



Malgré plusieurs essais consécutifs, nous n'avons pas obtenu cette substance.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 phénylamino-2 thiazole



Résultant de la condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone avec la phénylthio-urée. (Rdt = 66 %).

Recristallisé dans l'éthanol : microcristaux jaune clair ( $F = 190^{\circ} C$ ).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{16} H_{13} N_2 O F S$

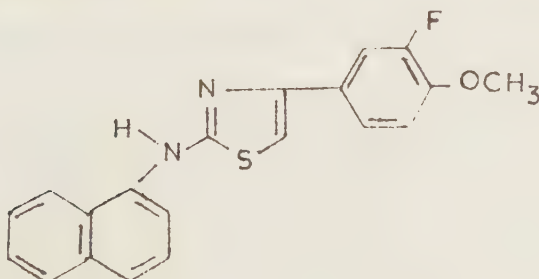
calc. % : C 63,99 H 4,36

tr. : 63,96 4,38

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués au demi
- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 naphtyl-1 amino-2 thiazole





Préparé par condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone avec la naphtyl-1 thio-urée. (Rdt = 35 %).

Recristallisé dans le benzène : microcristaux incolores (F = 160° C.).

Halochromie rouge foncé avec l'acide sulfurique concentré.

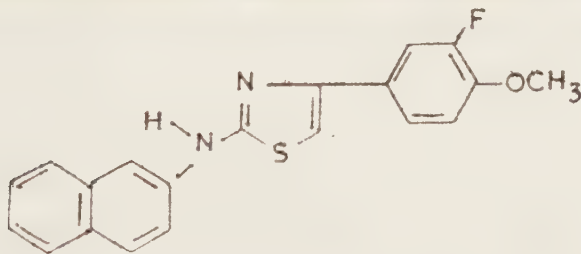
Analyse :  $C_{20}H_{15}N_2SFO$

|           |   |       |     |      |     |      |
|-----------|---|-------|-----|------|-----|------|
| calc. % : | C | 68,57 | H % | 4,32 | N % | 8    |
| tr. :     |   | 68,58 |     | 4,30 |     | 7,98 |

Solubilité :

- insoluble dans l'eau et le propylène-glycol dilué au demi
- très peu soluble dans l'éthanol dilué au demi
- peu soluble dans le propylène-glycol, le diméthylformamide au demi et l'éthanol
- soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 naphtyl-2 amino-2 thiazole



Provenant de la condensation de la fluoro-3 méthoxy-4  $\omega$ -bromo acétophénone avec la naphtyl-2 thio-urée. (Rdt = 47 %).

Recristallisé dans le benzène : aiguilles incolores brillantes (F=170°C.).

Halochromie rouge avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{20}H_{15}N_2SFO$

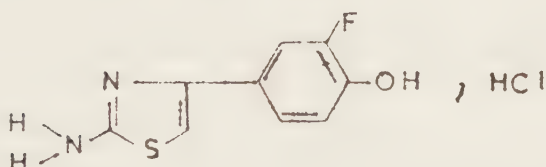
|           |   |       |   |      |   |      |
|-----------|---|-------|---|------|---|------|
| calc. % : | C | 68,57 | H | 4,32 | N | 8    |
| tr. :     |   | 68,58 |   | 4,32 |   | 7,99 |



Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués au demi
- peu soluble dans le propylène-glycol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- soluble dans l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole



Obtenu par déméthylation par le chlorhydrate de pyridine du (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole. (Rdt = 59 %). Son chlorhydrate se présente sous forme de microcristaux incolores (F = 240° C).

Halochromie jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>9</sub> H<sub>8</sub> N<sub>2</sub> O F Cl S

calc. % : C 43,80 H 3,27 Cl 14,37

tr. : 43,83 3,30 14,38

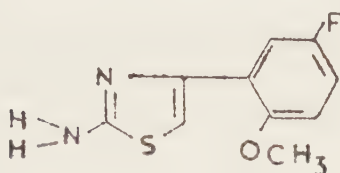
Solubilité :

- très peu soluble dans l'eau pH 9
- peu soluble dans l'eau à pH 3 et dans le propylène-glycol dilué au demi
- soluble dans l'éthanol et le diméthylformamide dilués au demi et dans le propylène-glycol
- très soluble dans le diméthylformamide.



2 - Amino-2 thiazoles dérivés du p,fluoro-anisol.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole



Préparé par condensation de la thio-urée avec la fluoro-5 méthoxy-2  
 $\omega$ -bromo-acétophénone, (Rdt : 93 %).

Recristallisé dans le cyclohexane : Aiguilles incolores brillantes  
(F = 92° C).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>10</sub> H<sub>9</sub> N<sub>2</sub> O S F

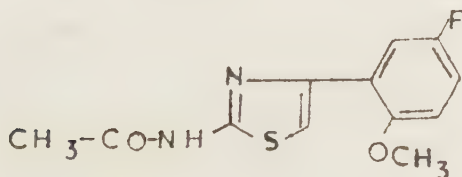
calc. % : C 53,57 H 4,05

tr. : 53,59 4,03

Solubilité :

- insoluble dans l'eau pH 5,5
- peu soluble dans l'eau pH 9 et pH 3
- soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi
- très soluble dans le propylène-glycol, le diméthylformamide et l'éthanol.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 acétamino-2 thiazole





Obtenu par acétylation du (fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole (Rdt = 63 %).

Recristallisé dans l'éthanol : microcristaux incolores ( $T_f = 268^\circ C$ ).

Halochromie jaune pâle avec l'acide sulfurique concentré.

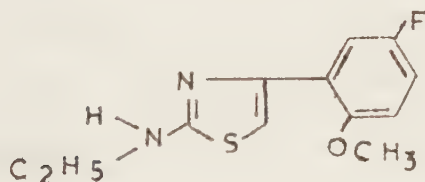
Analyse :  $C_{12} H_{11} N_2 O_2 S F$

|           |   |       |   |      |
|-----------|---|-------|---|------|
| calc. % : | C | 54,11 | H | 4,16 |
| tr. :     |   | 54,09 |   | 4,18 |

#### Solubilité:

- insoluble dans l'eau distillée
- très peu soluble dans l'eau pH 9 et pH 3
- peu soluble dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués au demi.
- soluble dans le diméthylformamide dilué au demi, le propylène-glycol et l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide.

#### (Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 éthylamino-2 thiazole



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec l'éthylthio-urée (Rdt = 67 %).

Résine jaune clair ( $Eb_{0,1} = 165^\circ C$ ).

Halochromie jaune orangé avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{12} H_{13} N_2 O F S$

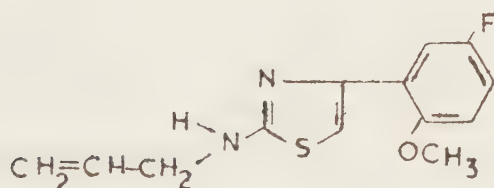
|           |   |       |   |      |   |       |
|-----------|---|-------|---|------|---|-------|
| calc. % : | C | 57,12 | H | 5,19 | N | 11,09 |
| tr. :     |   | 57,15 |   | 5,17 |   | 11,07 |



Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans l'éthanol dilué au demi
- peu soluble dans l'éthanol et dans le propylène-glycol dilué au demi
- soluble dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le propylène-glycol et le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 allylamino-2 thiazole



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acéto-phénone avec l'allylthio-urée (Rdt : 57 %).

Huile jaune clair ( $Eb_{0,25} = 180^{\circ} C$ ).

Halochromie jaune brun avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse :  $C_{13} H_{13} N_2 S F O$

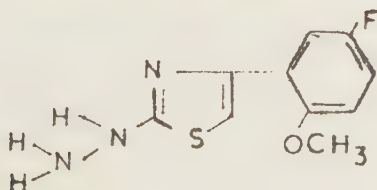
calc. % : C 59,08 H 4,95 N 10,59

tr. : 59,05 5,01 10,56

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- peu soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide dilués au demi
- soluble dans l'éthanol
- très soluble dans le propylène-glycol et le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 hydrazino-2 thiazole





Obtenu en condensant la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec la thiosemicarbazide (Rdt : 28 %).

Microcristaux incolores recristallisés dans l'éther sulfurique  
(Eb<sub>0,25</sub> = 180° C. F = 230° C.).

Halochromie jaune foncé dans l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OFS

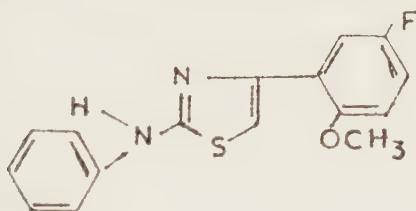
calc. % : C 50,19 H 4,21 N 17,56

tr. : 50,16 4,24 17,54

Solubilité :

- insoluble dans l'eau
- très peu soluble dans l'éthanol et le propylène-glycol dilués au demi.
- soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- très soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 phényl-amino-2 thiazole



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec la phénylthio-urée (Rdt = 72 %).

Cristaux incolores, recristallisés dans l'éther sulfurique.  
(Eb<sub>0,08</sub> : 224° C. F = 194° C.).

Halochromie ocre jaune avec l'acide sulfurique concentré.

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OFS

calc. % : C 63,99 H 4,36

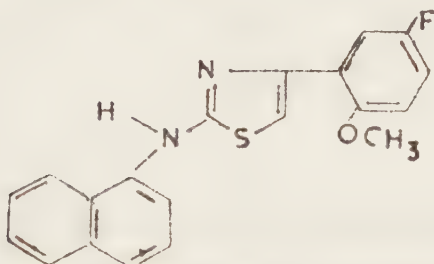
tr. : 63,98 4,38



Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans le propylène-glycol dilué au demi.
- très peu soluble dans le diméthylformamide et l'éthanol dilués au demi.
- soluble dans le propylène-glycol, l'éthanol et le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 naphtyl-lamino-2 thiazole



Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2 ω-bromo-acétophénone avec la naphtyl-1 thio-urée (Rdt = 41 %).

Huile brun rouge (Eb<sub>0,25</sub> : 270° C).

Halochromie rouge brun avec l'acide sulfurique concentré.

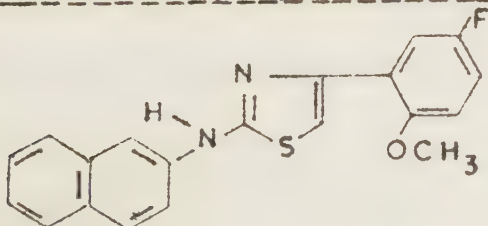
Analyse : C<sub>20</sub> H<sub>15</sub> N<sub>2</sub> S F O

|           |   |       |   |      |   |      |
|-----------|---|-------|---|------|---|------|
| calc. % : | C | 68,57 | H | 4,32 | N | 8    |
| tr.       |   | 68,54 |   | 4,33 |   | 7,97 |

Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans l'éthanol dilué au demi.
- très peu soluble dans le propylène-glycol dilué au demi.
- peu soluble dans l'éthanol, le propylène-glycol et dans le diméthylformamide dilué au demi
- soluble dans le diméthylformamide.

(Fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 naphtyl-2 amino-2 thiazole





Préparé par condensation de la fluoro-5 méthoxy-2  $\omega$ -bromo-acétophénone avec la naphtyl-2 thio-urée (52 %).

Microcristaux jaune pâle, recristallisés dans l'éther de pétrole (Eb<sub>0,25</sub> : 280° F = 85° C.).

Halochromie rouge brun avec l'acide sulfurique concentré.

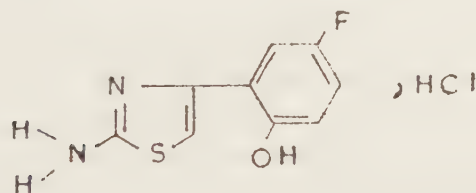
Analyse : C<sub>20</sub> H<sub>15</sub> N<sub>2</sub> S F O

|           |   |       |   |      |   |      |
|-----------|---|-------|---|------|---|------|
| calc. % : | C | 68,57 | H | 4,32 | N | 8    |
| tr. :     |   | 68,59 |   | 4,30 |   | 8,04 |

Solubilité :

- insoluble dans l'eau et dans l'éthanol dilué au demi
- très peu soluble dans le propylène-glycol dilué au demi
- peu soluble dans l'éthanol, le diméthylformamide dilué au demi et dans le propylène-glycol
- soluble dans le diméthylformamide.

Chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole



Obtenu par déméthylation du (fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole par le chlorhydrate de pyridine.

Le chlorhydrate est préparé par action, sur la base en solution dans l'éther anhydre, d'une solution étherée d'HCl gazeux (Rdt : 57 %).

Recristallisation dans l'éthanol absolu : aiguilles incolores (F=255°C).

Halochromie orangé avec l'acide sulfurique concentré.



Analyse :  $C_9 H_8 N_2 O F S Cl$

calc. % :      C    43,80      H    3,27      Cl    14,37

tr.        :        43,76            3,30            14,34

Solubilité :

- peu soluble dans l'eau pH 9 et dans l'éthanol, le propylène-glycol et le diméthylformamide dilués au demi
- soluble dans l'eau distillée, l'eau pH 3 et dans l'éthanol
- très soluble dans le diméthylformamide et le propylène-glycol.

CONCLUSION

La condensation des cétones  $\omega$ -bromées avec les thio-urées diversement substituées, selon la réaction de HANTZSCH, nous a conduit à une nouvelle série d'amino-2 thiazoles.

Les réactions s'effectuent avec plus ou moins de facilité selon les substitutions apportées sur les thio-urées. Les températures de distillation sont généralement élevées.

Les substances obtenues cristallisent souvent difficilement; les halochromies dans l'acide sulfurique concentré sont assez faibles, sauf pour les dérivés naphtylaminés qui présentent une intense coloration rouge.

En vue de l'étude pharmacodynamique, nous avons préparé les chlorhydrates de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole et de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole.

oOo



### III - ETUDE SPECTROGRAPHIQUE INFRAROUGE

Les spectres d'absorption infrarouge des différents hétérocycles dérivés des o. et p. fluoro-anisols sont effectués sur spectrographes Infracord Perkin-Elmer ou Unicam S P 100 équipé de réseaux et prismes de chlorure de sodium.

Les substances sont utilisées soit en solution dans le  $\text{CCl}_4$  ou le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , soit en suspension dans le nujol.

Nous reproduisons ci-après les spectres caractéristiques de la structure de ces molécules.

Les maxima d'absorption sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les bandes d'absorption essentielles sont interprétées de la façon suivante :

#### Série des benzofurannes :

- Massif formé par les pics situés à

|     |                                          |
|-----|------------------------------------------|
| 735 | : Déformation hors du plan de la liaison |
| 750 | C-H aromatique et C-H hétéro-aromatique. |
| 790 |                                          |
| 825 |                                          |
| 865 |                                          |
| 880 |                                          |

- 2 bandes à

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| 940 $\pm 5$  | : Déformation dans le plan de la liaison C-H |
| 1225 $\pm 2$ | aromatique.                                  |



|                                 |              |                                                                                |
|---------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| - 1 bande à                     | 1030 $\pm$ 5 | : Elongation de la liaison C-F                                                 |
| - 2 bandes à                    | 1175 $\pm$ 5 | : Elongation de la liaison C-O-C de                                            |
|                                 | 1250 $\pm$ 5 | l'hétérocycle.                                                                 |
| - 2 bandes situées à            | 1240 $\pm$ 5 | : Elongation de la liaison C-O-C                                               |
|                                 | 1270 $\pm$ 5 | de l'éther-oxyde.                                                              |
| - 1 bande à                     | 1375         | : Déformation symétrique des liaisons C-H<br>des groupements CH <sub>3</sub> . |
| - 2 bandes à                    | 1445 $\pm$ 5 | : Déformation asymétrique des liaisons                                         |
|                                 | 1475 $\pm$ 5 | C-H des groupements CH <sub>3</sub> .                                          |
| - Massif formé par les bandes à | 1475 $\pm$ 5 | : Elongation des doubles liaisons                                              |
|                                 | 1520 $\pm$ 5 | C=C aromatiques                                                                |
|                                 | 1590 $\pm$ 5 |                                                                                |
|                                 | 1620 $\pm$ 3 |                                                                                |
| - 2 bandes à                    | 1400         | : Elongation des doubles liaisons                                              |
|                                 | 1590         | C=C hétéro-aromatiques.                                                        |
| - 1 bande à                     | 1650 $\pm$ 5 | : Elongation de la double liaison C=O                                          |
| - 2 bandes à                    | 2832         | : Elongation de la liaison C-H du O-CH <sub>3</sub>                            |
|                                 | 2815         |                                                                                |

### Série des pyrimidazoles

- Massif formé par les bandes situées à

|     |                                              |
|-----|----------------------------------------------|
| 685 | : Déformation hors du plan de la liaison C-H |
| 750 | aromatique et hétéro-aromatique.             |
| 780 |                                              |
| 800 |                                              |
| 820 |                                              |
| 880 |                                              |



- 2 bandes à  $937\frac{+}{-} 2$  : Déformation dans le plan de la liaison C-H  
 $1220\frac{+}{-} 5$  aromatique.

- 1 bande à 1030 : Elongation de la liaison C-F.

- Massif formé par les bandes à

1240 : Elongation de la liaison C-O-C de  
 1275 l'éther-oxyde.

- Massif formé par les bandes à

1475 : Elongation des doubles liaisons  
 1525 C=C aromatiques et hétéro-aromatiques.  
 1595  
 1630

- 2 bandes à 1400 : Elongation des doubles liaisons C=C  
 1590 de l'hétérocycle à 5 sommets.

### Série des amino-thiazoles

- 1 bande à 700 : Elongation de la liaison C-S

- Massif formé par les pics situés à

720 : Déformation hors du plan de la  
 750 liaison C-H aromatique et hétéro-aromatique  
 825  
 878  
 890

- 2 bandes à  $960\frac{+}{-} 5$  : Déformation dans le plan de la  
 1225 liaison C-H aromatique

- 1 bande à 1030 : Elongation de la liaison C-F

- 2 bandes à  $1240\frac{+}{-} 5$  : Elongation de la liaison C-O-C de  
 $1275\frac{+}{-} 5$  l'éther-oxyde.



- Massif formé par les bandes à

1470<sup>+</sup><sub>-</sub> 5 : Elongation des doubles liaisons

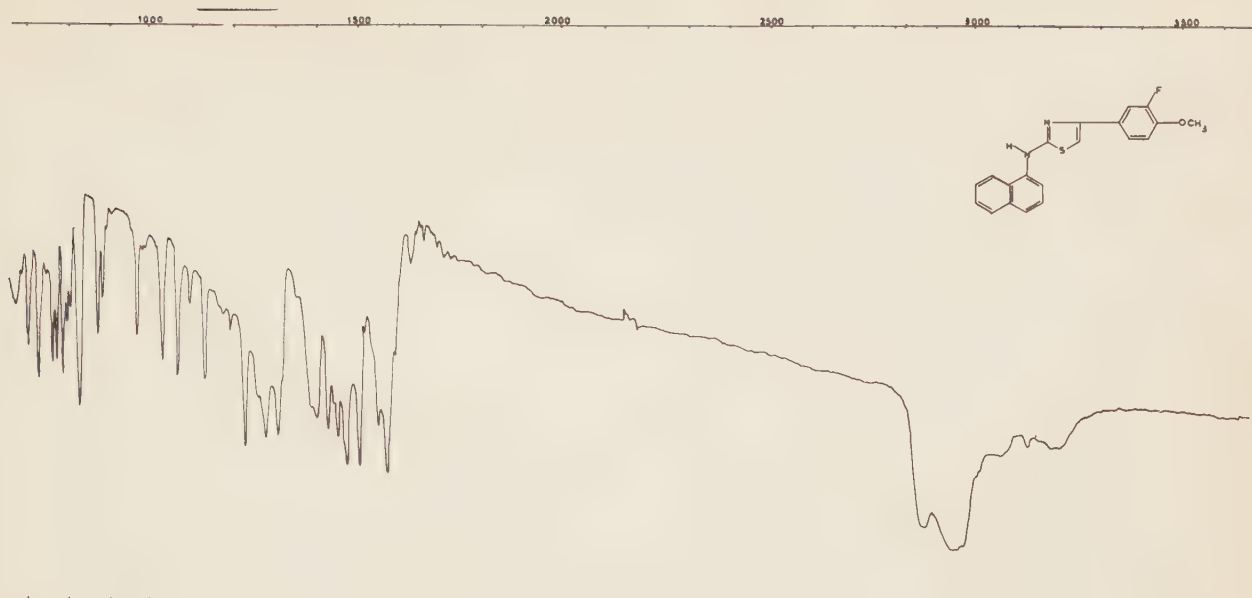
1515<sup>+</sup><sub>-</sub> 5 C=C aromatiques.

1590<sup>+</sup><sub>-</sub> 5

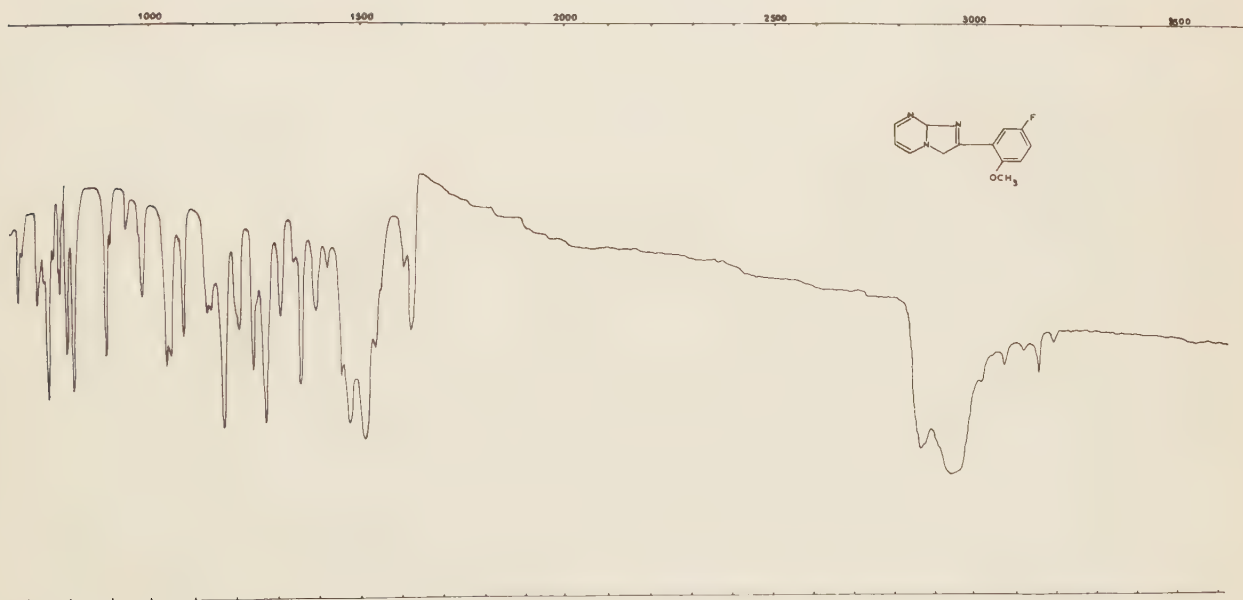
1630<sup>+</sup><sub>-</sub> 5

oOo



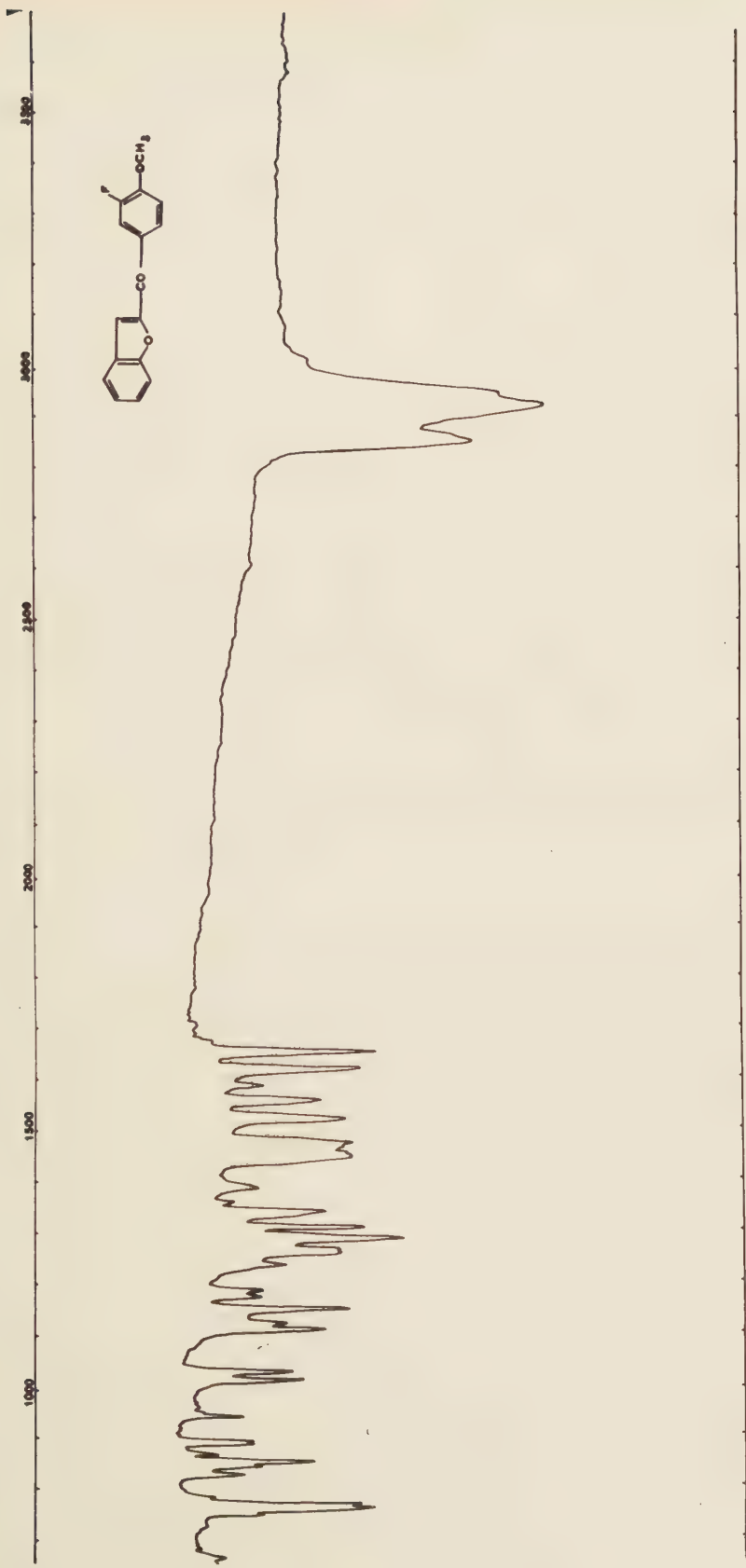


Spectre I. R. du (fluoro-5 méthoxy-2 phényl)-2 pyrimidazole



Spectre I. R. du (fluoro-3 méthoxy-4 phényl)-4 naphthyl-1 amino-2 thiazole.





Spectre I. R. du (Fluoro-3 méthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne)



## ETUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Nous envisageons, dans ce chapitre, l'étude toxicologique et pharmacodynamique des substances oxygénées, azotées ou soufrées dérivées des ortho et para-fluoro-anisols.

Avant d'entreprendre une étude pharmacodynamique spécifique de chaque série de molécules, il nous a semblé intéressant d'effectuer une étude plus générale, objet de ce travail, nous permettant éventuellement de déterminer les lieux d'action de ces substances dans l'organisme.

La première partie est consacrée à l'exposé des techniques utilisées au cours des différentes épreuves :

- toxicité
- étude des propriétés sédatives, analgésiques et anesthésiques locales.
- activité spasmolytique papavérinique, atropinique et antihistaminique.

Dans la deuxième partie, nous rapportons les résultats obtenus avec les premiers termes de ces différentes séries.



## I - TECHNIQUES GENERALES

### A - ETUDE DE LA TOXICITE

La toxicité aiguë est déterminée chez des souris blanches femelles (mus - musculus var. albinos) de souche Swiss, d'un poids homogène de  $20\text{ g} \pm 2\text{ g}$ , fournies par le Centre de Sélection et d'Elevage des Animaux de Laboratoires du C.N.R.S., de Gif sur Yvette.

Les produits sont administrés à des lots de 10 animaux, par la voie intraveineuse ou la voie intrapéritonéale, à doses croissantes, en solution dans l'eau bidistillée, sous un volume n'excédant pas 0,5 ml pour 20g de poids corporel.

Afin de faciliter l'injection intraveineuse dans les veines caudales de la souris, on provoque une vaso-dilatation par immersion de la queue, quelques secondes, dans l'eau d'un bain marie à  $56^{\circ}$ . Des essais témoins sont effectués simultanément : des souris du même lot que les souris traitées, reçoivent dans les mêmes conditions expérimentales un même volume d'eau bidistillée. De façon identique, des animaux témoins n'ayant reçu aucun traitement ni eau bidistillée sont mis en observation dans les mêmes conditions d'habitat et de nourriture que les animaux traités, leur éventuelle mortalité permettant de détecter des anomalies de l'élevage.

La toxicité est déterminée par la mesure de la

- DL O qui est la dose maximale jamais mortelle ou la plus grande dose toujours tolérée.



- DL 100, qui est la dose minimale toujours mortelle ou la plus petite dose provoquant 100 % de mortalité.

- DL 50, qui est la dose provoquant 50 % de mortalité.

La DL 50 est calculée par la méthode de BLISS (5) simplifiée par MILLER et TAINTER(37).

On dispose d'un papier logarithme - probabilité sur lequel on porte en abscisses (échelle logarithmique) les doses et en ordonnées (échelle probits) les pourcentages de mortalité.

Comme il se trouve en général dans chaque série d'essais une dose assez faible pour laisser en vie tous les animaux (DL0) et une dose assez élevée pour tuer tous les animaux (DL100) et que, pour ces deux résultats 0 % et 100 %, la valeur des probits est infiniment grande, on convient, suivant la suggestion de BARTLETT (4), de remplacer 0 par 0,25 au numérateur de la fraction  $0/n$  représentant le résultat obtenu avec la DL 0 et de même de remplacer  $n'$  par  $n'-0,25$  au numérateur de la fraction  $n'/n$  qui représente le résultat obtenu avec la dose 100 % mortelle.

On inscrit sur le graphique les 2 points définis par ces ordonnées et les autres points déterminés expérimentalement, en face des doses correspondantes. On trace la droite de régression provisoire à l'aide de ces différents points. On lit alors directement, sur l'abscisse du point d'ordonnée 50 la dose DL 50.

## B - ACTION DANS LE DOMAINE DU SYSTEME NERVEUX.

### 1 - Action sédative :

La sédation est étudiée, chez la Souris, par l'épreuve de la traction : Décrit par S. COURVOISIER et L. JULOU(24) et repris par BOISSIER (6), cet essai, faisant intervenir les deux fonctions d'équilibration et de force musculaire, consiste à suspendre des souris par les pattes antérieures à un fil métallique tendu horizontalement. Un animal normal, après avoir effectué



un rétablissement amène, en un temps donné, ses deux pattes arrières sur le fil. Un animal soumis à une action sédatrice, ne pouvant effectuer ce rétablissement, tombe très rapidement sur la table d'expérimentation.

L'appareil consiste simplement en un fil métallique tendu entre deux supports distants de 40 cm et à 30 cm de hauteur.

On vérifie, avant l'essai, le réflexe de rétablissement des souris : On suspend au milieu du fil l'animal par les pattes antérieures tout en maintenant le train arrière par la queue ; on le lâche doucement. Un animal normal doit se rétablir en moins de 5 secondes.

## 2 - Action analgésique

L'analgésie est étudiée par l'épreuve du pincement de la queue de la Souris ; cette méthode, bien que moins sensible que celle d'AMOUR et SMITH(1), a l'avantage de ne nécessiter qu'un appareillage très restreint. Elle consiste à pincer la queue de la Souris au moyen d'une pince à artère, selon la méthode de HAFFNER adaptée par L. BUCHEL et O. TANGUY (7). Un animal normal essaie de retirer la pince et crie, alors qu'un animal soumis à une action analgésique semble ignorer la douleur due au pincement.

Avant l'administration du produit à essayer, on détermine la région de la queue présentant le maximum de sensibilité afin d'éviter des erreurs dues à l'insensibilité de certaines parties caudales.

## 3 - Action anesthésique locale

L'action anesthésique locale de surface est recherchée, sur la cornée du Lapin, par la méthode de REGNIER (40).

Cette méthode est fondée sur l'existence du réflexe oculo-palpébral ; dans les conditions normales, l'excitation de la cornée du Lapin, par un crin, provoque la fermeture rapide de la paupière. Si la cornée est préalablement soumise à l'action d'un anesthésique local, le réflexe pour se déclencher, nécessite un certain nombre d'attouchements et ce nombre est proportionnel à la puissance d'action de l'anesthésique.



REGNIER considère comme anesthésie complète la non apparition du réflexe à la suite de 100 excitations à la minute ; entre 1 et 100 excitations, l'anesthésie est incomplète ; il n'y a naturellement pas d'anesthésie si une seule excitation déclenche le réflexe.

Les essais sont effectués sur des lapins gris pesant environ 2 kg.

Les cils sont coupés préalablement, afin d'éviter que leur attouchement ne provoque la fermeture des paupières.

Les animaux maintenus dans des boîtes à contention, sont disposés de telle façon que leurs deux yeux reçoivent un même éclaircissement.

Le crin employé est un cathéter très fin de nylon, de 1 cm de longueur, soudé sur un tube de verre effilé par une goutte de paraffine. Afin de ne pas léser la cornée, l'extrémité du crin est rodée à la flamme.

Les essais sont effectués à la température constante de 20° ; en effet CHARONNAT et LECHAT notent une diminution de la durée de l'anesthésie avec une élévation de la température (21-22). La durée de l'expérience est d'une heure. Au temps zéro et à la minute quatre, on vérifie l'existence du réflexe oculo-palpébral par l'attouchement de la cornée.

A la minute 4 1/2 et 5 1/2, on dépose sur la cornée 0,05 ml de la solution à étudier ; à la minute 8, on recherche l'action anesthésique, par des excitations répétées à la cadence de 100 au maximum par minute. On compte le nombre d'excitations nécessaires à l'apparition du réflexe.

Le même essai est répété aux temps : 10, 12 1/2, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60.

Le nombre total d'excitations exprime la valeur de l'anesthésie : 13, correspondant à l'ensemble des 13 essais, montre une absence totale d'anesthésie ;

1300 indique une anesthésie complète se prolongeant toute la durée de l'expérience ;

20 est considéré comme seuil de l'anesthésie.



Les essais doivent être espacés d'une huitaine de jours, afin d'éviter les phénomènes d'accoutumance.

On exprime le pouvoir anesthésique du produit inconnu par rapport au pouvoir anesthésique d'une substance de référence qui est le chlorhydrate de cocaïne.

Le résultat observé avec le produit inconnu est comparé aux résultats obtenus au moyen de trois solutions, de titre différent, de chlorhydrate de cocaïne : 0,5 %, 1 % et 2 %.

Sur un diagramme de coordonnées rectangulaires, on porte, en abscisses, les concentrations en chlorhydrate de cocaïne et, en ordonnées, le nombre d'excitations nécessaires pour obtenir le réflexe oculo-palpébral correspondant à ces différentes concentrations. A l'aide de ces trois points, on trace une courbe caractéristique pour chaque oeil.

Il suffit alors de reporter sur cette courbe le nombre de stimulations obtenues après instillation du produit à l'essai pour déterminer par simple lecture le titre de la solution de cocaïne équivalant à la solution étudiée. On aurait pu également appliquer la formule d'interpolation proposée par G. VALETTE (47).

En faisant ensuite le rapport entre le titre de la solution de cocaïne équivalent et le titre de la solution de produit à étudier, on obtient le pouvoir anesthésique cherché.

## C - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

### 1 - Action spasmodytique atropinique

Signalé en 1916 par GUGGENHEIM et LOFFLER (29), cet essai fut repris par G.S. BARSOUM et J.H. GADDUM, en 1935 (3).

L'expérimentation est effectuée chez le Cobaye, de souche K, femelle, à jeun depuis 24 heures et pesant de 200 à 300 g selon COHEN (23). La technique suivie est celle décrite par M.T. LAVAUD (34), H. HUIDOBRO (31) et W. BURKARD (8).



Après saignée de l'animal préalablement assommé, on prélève rapidement une anse de la portion terminale de l'iléon que l'on place immédiatement dans du liquide de tyrode.

L'organe est débarrassé des débris alimentaires par lavages successifs de la lumière intestinale avec le même liquide physiologique.

Après avoir enlevé les lambeaux de mésentères adhérents, l'iléon est installé dans un tube-laboratoire de 10 ml contenant une solution de tyrode oxygéné à la température de 33 °.

La préparation est laissée une heure au repos avant le commencement de l'expérience.

Le dispositif d'inscription est constitué par un myographe isotonique.

Nous avons déterminé la dose efficace (DE 50) qui inhibe de 50 % les propriétés contracturantes de l'acétylcholine ( $1.10^{-8}$  g/ml), ainsi que le pouvoir spasmolytique atropinique (P.S.A.) de la substance comparativement au sulfate d'atropine.

$$\text{P.S.A.} = \frac{\text{DE 50 atropine}}{\text{DE 50 substance étudiée}}$$

Entre chaque essai, nous effectuons 3 lavages consécutifs et laissons l'organe se reposer 3 minutes.

## 2 - Action spasmolytique papavérinique

L'action du chlorure de baryum, sur l'iléon isolé de Cobaye, serait, selon BUSSE et coll. (9), diphasique : à la fois nerveuse et musculaire.

Par contre sur le duodénum isolé de Rat, l'action du chlorure de baryum serait, selon J. LEVY (35), musculaire.

En conséquence, nous avons effectué les essais relatifs à l'activité spasmolytique papavérinique sur ce dernier organe.



Les conditions d'expérimentation sont les mêmes que pour l'iléon de Cobaye, seule la température de 38° diffère et parfois un lavage supplémentaire est nécessaire.

Les essais sont effectués sur des rats Shermann, femelles, pesant 200 g environ, à jeun depuis 24 heures.

Nous déterminons la dose efficace qui inhibe de 50 % les propriétés contracturantes du chlorure de baryum à la dose de  $2 \cdot 10^{-5}$  g/ml ainsi que le pouvoir spasmolytique papavérinique de la substance (P.S.P.) comparativement au chlorhydrate de papavérine.

$$\begin{array}{l} \text{DE 50 papavérine} \\ \text{P.S.P.} = \frac{\text{DE 50 substance étudiée.}}{\text{DE 50 papavérine}} \end{array}$$

### 3 - Action antihistaminique

La recherche de l'activité antihistaminique s'effectue sur l'iléon de Cobaye, dans les mêmes conditions expérimentales que la recherche de l'action spasmolytique atropinique.

Nous déterminons la dose DE 50 qui diminue de 50 % la hauteur de la contraction provoquée par 0,1 γ/ml de bichlorhydrate d'histamine ainsi que le pouvoir antihistaminique (P.A.) de la substance comparativement à la mépyramine.

$$\begin{array}{l} \text{DE 50 mépyramine} \\ \text{P.A.} = \frac{\text{DE 50 substance étudiée.}}{\text{DE 50 mépyramine}} \end{array}$$



## II - RESULTATS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES OBTENUS AVEC LES DERIVES OXYGENES, AZOTES ET SOUFRES DES FLUORO-ANISOLS

### A - RESULTATS PHARMACODYNAMIQUES DES DERIVES FLUORES DU BENZOFURANNE.

#### 1 - Benzofurannes dérivés de l'o.fluoro-anisol.

##### a - TOXICITE

Toxicité du (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2  
benzofuranne.

Le (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est administré chez la Souris, sous forme de chlorhydrate, en solution à 0,5 % dans l'eau bidistillée, par la voie intraveineuse.

##### Symptomatologie

Aux doses infraléthales :

Une minute après l'injection la Souris est agitée par de violentes convulsions toniques suivies de tremblements. Peu à peu l'animal se calme et commence une marche titubante avec horripilation. Cette excitation est suivie d'une phase de prostration plus longue ; la Souris semble avoir récupéré, 15 minutes après l'injection.

Aux doses proches de la DL 50 :

Les symptômes sont plus prononcés et se succèdent plus rapidement. Dès la fin de l'injection, l'animal se lève, on note un phénomène de STRAUB



positif (catatonus de la queue) suivi d'horripilation. Après une minute, la Souris tombe sur le côté, saisie par des convulsions toniques et cloniques. Après deux minutes, la Souris se relève, marche en titubant, les membres postérieurs écartés ; la respiration est saccadée, irrégulière et présente des phases apnéiques. Les animaux récupèrent en 40 minutes ou meurent par arrêt respiratoire après une courte période d'hyperpnée et de polypnée accompagnées d'exophtalmie.

Aux doses léthales :

La Souris meurt par arrêt respiratoire, au cours des 60 secondes qui suivent l'injection.

### Résultats

La DL 50 est de 0,09 g par kilogramme de poids d'animal.

La DL 0 est de 0,06 g/kg

La DL 100 est de 0,15 g/kg.

### Toxicité du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

Etant donnée son insolubilité dans l'eau, cette substance n'a pu être administrée par la voie intraveineuse, aussi avons-nous employé la voie gastrique et la voie intra-péritonéale.

Pour la voie gastrique, la substance est mise en suspension dans une pseudo-solution à 5 % de gomme arabique dans l'eau distillée à la concentration maximale (du fait de son insolubilité) de 10 %.

A l'aide d'une sonde oesophagienne, on introduit dans l'estomac des souris, à jeun depuis 24 heures, un volume n'excédant pas 0,6 ml.

Aux doses de 3 g/kg de poids corporel, il ne nous a pas été possible de déceler un seul cas de mortalité, tant par la voie gastrique qu'intrapéritonéale. Les animaux, par contre, manifestent des symptômes identiques à ceux observés dans le cas des dérivés solubles à faible dose : succession de phases d'excitation et de prostration, catatonus de la queue, respiration très saccadée et paralysie du train postérieur.



## b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

### 1 - Action sédatrice : test de la traction

Les animaux ayant reçu en injection intrapéritonéale une dose de 1g/kg de (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne ne peuvent plus se hisser sur la tige métallique.

Le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne à la dose de 0,06 g/kg en injection intraveineuse provoque un effet sédatif identique, se prolongeant pendant une heure.

### 2 - Action analgésique

Les stimulations douloureuses entraînent encore un réflexe de défense de la part des souris même lorsqu'elles ont reçu des doses de l'ordre de 3 g/kg en injection intrapéritonéale de (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne et de 0,06 g/kg de chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne en injection intraveineuse.

### 3 - Action anesthésique locale

Le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne présente un pouvoir anesthésique local 1,5 fois plus faible que celui du chlorhydrate de cocaïne.

Ce faible pouvoir anesthésique est toujours accompagné de vasodilatation et d'une forte irritation de la sclérotique.

## c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Etant donné l'insolubilité du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne et du (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne dans l'eau, nous avons utilisé ces substances en solution dans le diméthylformamide dilué à 50 p. 100 en volume avec de l'eau distillée.





Comme nous avons remarqué antérieurement avec M. J. LAROCHE et A. COTTART (43). l'action importante du diméthylformamide sur les fibres lisses, il nous a fallu déterminer, sur les divers contracturants (C), l'inhibition de la contraction provoquée par la substance en solution dans le diméthylformamide dilué au demi (A), d'une part, et d'autre part l'inhibition due seulement à la même quantité de diméthylformamide dilué au demi (B).



# 1 - Action spasmolytique atropinique

## (Fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 5 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,01  $\gamma$  /ml de chlorure d'acétylcholine, à la dose de  $4.10^{-5}$  g/ml. (Le diméthylformamide dilué au demi utilisé, diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction).

Dans les mêmes conditions expérimentales, le DE 50 du sulfate d'atropine est de  $1.10^{-9}$  g/ml. Le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$\text{P.S.A.} = \frac{1.10^{-9}}{4.10^{-5}} = 2,5.10^{-5}$$

Par action directe, il provoque une légère augmentation du tonus de l'iléon.

## (Fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 5 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction provoquée par 0,01  $\gamma$  ml de chlorure d'acétylcholine à la dose de  $4,5.10^{-5}$  g/ml. (Le diméthylformamide dilué au demi seul diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction). La DE 50 de l'atropine étant de  $1.10^{-9}$  g/ml dans les mêmes conditions d'expérience, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$\text{P.S.A.} = \frac{1.10^{-9}}{4,5.10^{-5}} = 2,2.10^{-5}$$

Par action directe, il provoque une légère augmentation du tonus de l'organe.



(Fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

Le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne en solution aqueuse diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,01  $\gamma$  /ml d'acétylcholine, à la dose de  $2,5 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Dans les mêmes conditions d'expérience, la DE 50 de l'atropine est de  $1 \cdot 10^{-9}$  g/ml. Le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$\text{P.S.A.} = \frac{1 \cdot 10^{-9}}{2,5 \cdot 10^{-6}} = 4 \cdot 10^{-4}$$

Nous avons observé également une légère augmentation du tonus de l'organe, provoquée par cette substance.

2 - Action spasmolytique papavérinique

(Fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 5 % dans un mélange à volume égal de diméthylformamide et d'eau distillée, le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne provoque une inhibition de 50 % de la contraction du duodénum de Rat due à 0,02 mg de chlorure de baryum, à la dose de  $3,5 \cdot 10^{-5}$  g/ml. (Le diméthylformamide dilué au demi utilisé diminue de 8 % la hauteur de la contraction).

Dans les mêmes conditions d'expérience, la DE 50 de la papavérine est de  $2,26 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$\text{P.S.P.} = \frac{2,26 \cdot 10^{-6}}{3,5 \cdot 10^{-5}} = 6,4 \cdot 10^{-2}$$

On observe, sur le duodénum de Rat, une diminution du tonus et de l'amplitude des contractions spontanées, provoquée par cette substance.



(Fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne

Solubilisé dans le diméthylformamide dilué au demi à la concentration de 5 ‰ le (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction du duodénum provoquée par 0,02 mg/ml de chlorure de baryum, à la dose de  $4,2 \cdot 10^{-5}$  g/ml ; (le diméthylformamide au demi employé diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction).

Dans les mêmes conditions expérimentales, la DE 50 de la papavérine est de  $2,26 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$\text{P.S.P.} = \frac{2,26 \cdot 10^{-6}}{4,2 \cdot 10^{-5}} = 5,3 \cdot 10^{-2}$$

Ainsi que la substance précédente il exerce une action dépressive sur le muscle même.

(Fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

Le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne en solution aqueuse diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,02 mg/ml de chlorure de baryum, à la dose de  $2,2 \cdot 10^{-6}$  g/ml.

Le pouvoir spasmolytique papavérinique du chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est donc égal à :

$$\text{P.S.P.} = \frac{2,26 \cdot 10^{-6}}{2,2 \cdot 10^{-6}} = 1,03$$

Contrairement aux deux dérivés précédents, le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne exerce sur le muscle même une légère action tonique.



### 3 - Action antihistaminique

#### (Fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 2 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne provoque une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction due à l'addition de 1  $\gamma$  d'histamine dans le bain de 10 ml à la dose de  $3.10^{-5}$  g/ml. (Le diméthylformamide employé diminue de 15 % la hauteur de cette même contraction).

La DE 50 de la mépyramine, dans les mêmes conditions expérimentales, est de  $4,5.10^{-9}$  g/ml.

Le pouvoir antihistaminique du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est égal à :

$$P.A. = \frac{4,5.10^{-9}}{3.10^{-5}} = 1,5.10^{-4}$$

Par action directe, il provoque une légère excitation du tonus de l'iléon.

#### (Fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 2 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction de l'iléon de cobaye provoquée par 0,1  $\gamma$  /ml d'histamine, à la dose de  $4.10^{-5}$  g/ml. (le diméthylformamide dilué au demi employé diminue de 20 % la hauteur de cette même contraction).

La DE 50 de la mépyramine étant de  $4,5.10^{-9}$  g/ml, le pouvoir antihistaminique du (fluoro-3 hydroxy-4 iodo-5 benzoyl)-2 benzofuranne est égal à :

$$P.A. = \frac{4,5.10^{-9}}{4.10^{-5}} = 1,12.10^{-4}$$



Cette substance provoque une légère augmentation des contractions spontanées de l'iléon.

(Fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution aqueuse le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,1  $\mu$ /ml de bichlorhydrate d'histamine à la dose de 3,5  $\mu$ /ml soit  $3,5 \cdot 10^{-6}$  g/ml.

La mépyramine ayant, dans les mêmes conditions expérimentales, une DE 50 égale à  $4,5 \cdot 10^{-9}$  g/ml, le pouvoir antihistaminique du chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)2 benzofuranne est de :

$$P.A. = \frac{4,5 \cdot 10^{-9}}{3,5 \cdot 10^{-6}} = 1,28 \cdot 10^{-3}$$

Ce chlorhydrate augmente aussi légèrement le tonus de l'organe et se fixe sur ce dernier.

2 - Benzofurannes dérivés du p. fluoroanisol.

a - TOXICITE

(Fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

La toxicite est déterminée, chez la Souris, par injection intraveineuse d'une solution à 0,5 % de chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne dans l'eau bidistillée.

SYMPTOMATOLOGIE

Aux doses faibles voisines de la DL 0. :

15 secondes après l'injection, la Souris est agitée par de violents tremblements, le poil hérissé ; les yeux sont fermés, la respiration accélérée.



Le train postérieur est paralysé (pattes arrières écartées), la queue en catatonus. On remarque une hyperexcitabilité et une hypersensibilité au bruit.

Cette période d'excitation est suivie d'une phase de prostration : la respiration est légère, l'animal reste immobile, le corps flasque, dans un état léthargique. Six à huit minutes après, survient une nouvelle phase d'excitation suivie d'un sommeil se prolongeant pendant une heure, au bout de laquelle l'animal semble avoir récupéré.

Aux doses proches de la DL 50 :

Les symptômes sont identiques mais se succèdent plus rapidement. Les animaux meurent par arrêt respiratoire en une dizaine de minutes, après une hypersécrétion des glandes salivaires et sudoripares.

Aux doses proches de la DL 100 :

L'injection terminée, l'animal tombe sur le dos, la respiration haletante. Précédée par d'importants spasmes diaphragmatiques, la mort survient très rapidement par collapsus respiratoire. Les yeux sont exorbités.

### Résultats :

Nous avons obtenu les résultats suivants :

DL 0 = 0,037 g/kg

DL 100 = 0,11 g/kg

DL 50 = 0,062 g/kg

### (Fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

Les résultats obtenus sont identiques à ceux du dérivé de l'ortho fluoro-anisol.

## **b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX**

### 1 - Action sédatif : test de la traction.

L'effet sédatif du (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne ne se manifeste qu'à la dose de 2 g/kg en injection intrapéritonéale, alors



qu'à la dose de 0,04 g/kg le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne provoque le même effet.

## 2 - Action analgésique

Nous avons remarqué une faible action analgésique pour le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne, à la dose de 1 g/kg, en injection intrapéritonéale.

Le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne, en injection intraveineuse, même à la dose de 0,05 g/kg ne provoque aucune action analgésique.

## 3 - Action anesthésique locale

Le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne est 3,1 fois plus faible que celui de la cocaïne. Il est, de plus, toujours accompagné de vaso-dilatation et d'une forte irritation de la sclérotique de l'oeil du Lapin.

## c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne et le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne, comme leurs homologues dérivés de l'ortho fluoro-anisol, sont utilisés en solution dans un mélange à volume égal de diméthylformamide et d'eau distillée.

### 1 - Action spasmolytique atropinique

#### (Fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 1 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne, à la dose de  $9 \cdot 10^{-6}$  g/ml, diminue de 50 % la hauteur de la contraction de l'iléon due à 0,01  $\gamma$  /ml de chlorure d'acétylcholine. (Le diméthylformamide utilisé diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction).



La DE 50 du sulfate d'atropine, dans les mêmes conditions expérimentales, étant de  $1.10^{-9}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne est de :

$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{9.10^{-6}} = 1,1.10^{-4}$$

Par ailleurs, ce benzofuranne provoque une légère augmentation du tonus de l'iléon.

(Fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne

Le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne, en solution à 5 % dans le diméthylformamide dilué au demi, provoque à la dose de  $3,5.10^{-5}$  g/ml une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction de l'iléon due à l'addition de 0,1  $\gamma$  de chlorure d'acétylcholine dans le bain de 10 ml. (Le diméthylformamide dilué au demi diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction).

La DE 50 du sulfate d'atropine, dans les mêmes conditions expérimentales, est de  $1.10^{-9}$  g/ml ; le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir spasmolytique atropinique égal à :

$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{3,5.10^{-5}} = 2,8.10^{-5}$$

Il exerce une légère excitation du tonus de l'organe.

(Fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution aqueuse le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,01  $\gamma$  /ml d'acétylcholine à la dose de  $1.10^{-6}$  g/ml.



Dans les mêmes conditions expérimentales, la DE 50 de l'atropine étant de  $1.10^{-9}$  g/ml, le (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy -2 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir spasmolytique atropinique égal à :

$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{1.10^{-6}} = 1.10^{-3}$$

Ce chlorhydrate provoque sur l'organe une légère augmentation des contractions spontanées.

## 2 - Action spasmolytique papavérinique

### (Fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 1 ‰ dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne inhibe de 50 % la contraction du duodénum de Rat provoquée par 0,02 mg/ml de chlorure de baryum, à la dose de  $8.10^{-6}$  g/ml. (Le diméthylformamide dilué au demi utilisé diminue de 8 % la hauteur de cette même contraction). La DE 50 du chlorhydrate de papavérine étant de  $2,26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne est donc égal à :

$$P.S.P. = \frac{2,26.10^{-6}}{8.10^{-6}} = 0,28$$

Cette substance exerce sur le tonus de l'organe une action dépressive assez prolongée.

### (Fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne

Le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne en solution dans le diméthylformamide dilué au demi à la concentration de 2 ‰, diminue de 50 % la hauteur de la contraction du duodénum provoquée par 0,02 mg/ml de chlorure de baryum à la dose de  $2,6.10^{-5}$  g/ml. (Le diméthylformamide utilisé diminue de 15 % la hauteur de cette même contraction). Comme la DE 50 du



chlorhydrate de papavérine est de  $2,26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne est égal à :

$$P.S.P. = \frac{2,26.10^{-6}}{2,6.10^{-5}} = 8,6.10^{-2}$$

Ainsi que le dérivé précédent il exerce sur le muscle même une action dépressive prolongée.

### (Fluoro-5 $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

Le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne, en solution aqueuse, provoque à la dose de  $1,25.10^{-6}$  g/ml une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction du duodénum de Rat produite par 0,02 mg/ml de chlorure de baryum.

La DE 50 de la papavérine étant de  $2,26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique papavérinique du chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne est égal à :

$$P.S.P. = \frac{2,26.10^{-6}}{1,25.10^{-6}} = 1,8$$

Nous avons pu remarquer que, contrairement aux deux dérivés précédents, ce benzofuranne possède une action légèrement excitante sur le muscle isolé.

### 3 - Action antihistaminique

#### (Fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 5 % dans le diméthylformamide dilué au demi, le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne provoque une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction due à l'addition de 1  $\mu$ l de bichlorhydrate d'histamine dans le bain de 10 ml à la dose de  $6.10^{-6}$  g/ml. (Le diméthylformamide utilisé diminue de 10 % la hauteur de cette même contraction).



La DE 50 de la mépyramine, dans les mêmes conditions expérimentales, est de  $4,5 \cdot 10^{-9}$  g/ml. Le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir spasmolytique égal à :

$$P.A. = \frac{4,5 \cdot 10^{-9}}{6 \cdot 10^{-6}} = 7,5 \cdot 10^{-4}$$

Par action directe sur l'iléon, cette substance provoque une légère excitation du tonus.

(Fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution à 2 ‰ dans le diméthylformamide dilué au demi le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne diminue de 50 % la hauteur de la contraction de l'iléon provoquée par 0,1 ‰ /ml d'histamine à la dose de  $3 \cdot 10^{-5}$  g/ml (le diméthylformamide au demi diminue de 10 % la hauteur de cette même contraction).

La DE 50 de la mépyramine étant de  $4,5 \cdot 10^{-9}$  g/ml, le (fluoro-5 hydroxy-2 iodo-3 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir antihistaminique égal à :

$$P.A. = \frac{4,5 \cdot 10^{-9}}{3 \cdot 10^{-5}} = 1,5 \cdot 10^{-4}$$

Il provoque, par action directe, une légère excitation du tonus de l'organe.

(Fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne

En solution aqueuse, le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne provoque une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction de l'iléon de cobaye due à 0,1 ‰ /ml de bichlorhydrate d'histamine, à la dose de 1,6 ‰ /ml soit  $1,6 \cdot 10^{-6}$  g/ml.



La DE 50 de la mépyramine est, dans les mêmes conditions expérimentales, de  $4,5.10^{-9}$  g/ml. Le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne a donc un pouvoir antihistaminique égal à :

$$P.A. = \frac{4,5.10^{-9}}{1,6.10^{-6}} = 2,08.10^{-3}$$

Il provoque, directement, une légère augmentation du tonus et se fixe sur l'organe, nous obligeant à faire un essai témoin supplémentaire avec l'histamine.

### CONCLUSION

Administré chez la Souris, par la voie intraveineuse, le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est 1,5 fois moins toxique que le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne.

Etant donné leur insolubilité dans l'eau, la toxicité des (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne et (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne n'a pu être déterminée; cependant, lors de l'administration chez la Souris, par voie I.P. ou per os, d'une suspension de ces produits à la dose de 3 g/kg les symptômes observés sont beaucoup plus importants pour le dérivé du p. fluoro-anisol que pour le dérivé de l'ortho fluoro-anisol.

Le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne et le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne, comme leurs homologues dérivés du p. fluoro-anisol, provoquent, chez la souris, un effet sédatif, toutefois cette sédation se manifeste pour les dérivés du p. fluoro-anisol à des doses plus faibles que pour les dérivés de l'o.fluoro-anisol.

Seul le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne exerce une faible action analgésique.



L'action anesthésique locale du (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne est 2 fois plus importante que celle du (fluoro-5  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne ; cette action restant toutefois très inférieure à celle du chlorhydrate de cocaïne.

Le (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir spasmolytique atropinique 4 fois plus important que celui du (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne ; les dérivés iodés, par contre, ont une activité très voisine. Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne exerce une action spasmolytique atropinique 2,5 fois supérieure à celle du chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne. Toutefois ces activités restent toujours plus de mille fois plus faibles que celle du sulfate d'atropine.

Les propriétés spasmolytiques papavériniques sont, par contre, plus intéressantes : le chlorhydrate de (fluoro-3  $\beta$ -N diméthylamino-éthoxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne a un pouvoir spasmolytique papavérinique identique à celui du chlorhydrate de papavérine alors que celui du chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne est presque deux fois supérieur. Le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne a une activité 4,3 fois plus faible que celle du (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne alors que les dérivés iodés ont une action comparable 20 fois inférieure à celle de la papavérine.

Les propriétés antihistaminiques des dérivés fluorés des benzofurannes sont assez faibles. Le (fluoro-3 hydroxy-4 benzoyl)-2 benzofuranne a une action 5 fois plus faible que celle du (fluoro-5 hydroxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne et  $6.10^3$  fois plus faible que celle de la mépyramine. Le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthylamino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne, 1,6 fois plus actif que son homologue dérivé de l'o.fluoro-anisol, a une action, environ, 500 fois inférieure à celle de la mépyramine.



## B - RESULTATS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES DERIVES FLUORES DU PYRIMIDAZOLE.

### 1 - Pyrimidazole dérivé de l'o.fluoro-anisol.

#### a - TOXICITE

#### (Fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole

Le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole est administré par la voie intraveineuse, chez la souris, en solution dans l'eau bidistillée à la concentration de 1 %.

#### Symptomatologie

Aux doses voisines de la DL 0 :

Nous n'avons noté aucun symptôme d'intoxication caractéristique.

Aux doses proches de la DL 50 :

15 secondes après l'injection, les souris, bien qu'apparemment calmes, sont hypersensibles au bruit ; certaines manifestent une paralysie du train postérieur. En trois minutes, les animaux récupèrent ou meurent par arrêt respiratoire. On note une vaso-constriction au niveau des extrémités caudales et digitales.

Aux doses léthales :

Dès la fin de l'administration de la substance, les souris tombent sur le côté ; après une courte période dyspnéique la mort survient par collapsus respiratoire.

#### Résultats

La DL 0 est de 0,065 g par kilogramme de poids d'animal.

La DL 50 est de 0,11 g/kg.

La DL 100 est de 0,15 g/kg.



## b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

### 1 - Action sédatif

Seules de fortes doses de chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole produisent un faible effet sédatif.

### 2 - Action analgésique

Le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole n'a aucune action analgésique.

### 3 - Action anesthésique locale

A la concentration de 1 % le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole ne provoque aucune anesthésie de la cornée du Lapin.

## c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole est utilisé en solution dans l'eau bidistillée.

### 1 - Action spasmolytique atropinique

Le (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,01  $\gamma$ /ml d'acétylcholine à la dose de  $27.10^{-6}$  g/ml. La DE 50 du sulfate d'atropine étant de  $1.10^{-9}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole est égal à :

$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{27.10^{-6}} = 4,3.10^{-5}$$

### 2 - Action spasmolytique papavérinique

$25.10^{-6}$  g/ml de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole provoque une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction due à l'addition de 0,2 mg de chlorure de baryum dans un bain de 10 ml. Comme la DE 50 de la papavérine est de  $2,26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole est égal à :



$$\text{P.S.P.} = \frac{2,26.10^{-6}}{25.10^{-6}} = 9.10^{-2}$$

Cette substance produit sur le muscle même une légère diminution du tonus et de l'amplitude des mouvements spontanés.

### 3 - Action antihistaminique

La contraction histaminique provoquée par 0,1  $\mu$ /ml de bi-chlorhydrate d'histamine est inhibée de 50 % par  $22.10^{-6}$  g/ml de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole. Le pouvoir antihistaminique de cette substance par rapport à la mépyramine, dont la DE 50 est de  $4,5.10^{-9}$  g/ml, est égal à :

$$\text{P.A.} = \frac{4,5.10^{-9}}{22.10^{-6}} = 2.10^{-4}$$

## 2 - Pyrimidazole dérivé du p.fluoro-anisol.

### a - TOXICITE

Le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole est administré par la voie intraveineuse chez la souris, à la concentration de 1 % dans l'eau bi-distillée, sous forme de chlorhydrate.

### Symptomatologie

Aux doses infraléthales :

Les animaux, généralement très calmes, récupèrent en trois minutes. Certains manifestent une faible polypnée et une légère horripilation.

Aux doses voisines de la DL 50 :

Après quelques contractions cloniques très violentes, les souris se couchent sur le côté, les pattes s'agitant dans un mouvement de pédalage. Cinq minutes après l'injection, les animaux retrouvent leur activité motrice normale ou meurent après une phase de polypnée accompagnée d'exophtalmie.



Aux doses léthales :

La mort se produit, en trente secondes, par arrêt respiratoire.

### Résultats

Les résultats obtenus sont les suivants :

DL 0 = 0,11 g/kg

DL 50 = 0,145 g/kg

DL 100 = 0,2 g/kg

## b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

### 1 - Action sédatrice

Nous n'observons qu'une sédation de très courte durée pour des doses importantes (voisines de la DL 50) de chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole.

### 2 - Action analgésique

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole ne produit aucune analgésie de la queue de la souris.

### 3 - Action anesthésique locale

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole a un pouvoir anesthésique locale 2,8 fois plus faible que celui du chlorhydrate de cocaïne.

## c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole est solubilisé dans l'eau bidistillée, à l'état de chlorhydrate.

### 1 - Action spasmolytique atropinique

Le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole diminue de 50 % la hauteur de la contraction provoquée par 0,01  $\mu$ /ml d'acétylcholine à la dose de  $4,5 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Comme le sulfate d'atropine a une DE 50 de  $1 \cdot 10^{-9}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole est égal à :



$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{4,5.10^{-6}} = 2,2.10^{-4}$$

### 2 - Action spasmolytique papavérinique

$4,2.10^{-6}$  g/ml de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole

diminue de 50 % la hauteur de la contraction du duodénum provoquée par 0,02 mg/ml de chlorure de baryum. La DE 50 du chlorhydrate de papavérine étant de  $2,26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique papavérinique du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole est égal à :

$$P.S.P. = \frac{2,26.10^{-6}}{4,2.10^{-6}} = 0,53$$

### 3 - Action antihistaminique

La contraction de l'iléon, provoquée par 0,1  $\gamma$ /ml de bichlorhydrate d'histamine, est inhibée de 50 % par  $6,5.10^{-6}$  g/ml de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole. Le pouvoir antihistaminique de cette substance, comparativement à la mépyramine dont la DE 50 est de  $4,5.10^{-9}$  g/ml, est égal à :

$$P.A. = \frac{4,5.10^{-9}}{6,5.10^{-6}} = 6,9.10^{-4}$$

## CONCLUSION

Le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole est légèrement plus toxique par la voie intraveineuse chez la Souris que le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole.

Les chlorhydrates de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole et de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole n'ont aucune propriété analgésique sur la queue de la Souris.



Alors que le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole a un pouvoir anesthésique 2,8 fois plus faible que celui du chlorhydrate de cocaïne, son homologue dérivé de l'ortho-fluoro-anisol, n'a aucune activité anesthésique locale.

L'activité spasmolytique atropinique du (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole, 6 fois plus faible que celle du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole, est environ 4000 fois moins importante que celle du sulfate d'atropine.

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-2 pyrimidazole dont l'activité spasmolytique papavérinique est environ 6 fois plus importante que celle du chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole, est 2 fois moins actif sur le spasme provoqué par le chlorure de baryum que le chlorhydrate de papavérine.

Les propriétés antihistaminiques du chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-2 pyrimidazole 3,3 fois moins importantes que celles de son homologue dérivé du para-fluoro-anisol sont environ 5000 fois plus faibles que celles de la mépyramine.

## C - RESULTATS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DES DERIVES FLUORES DE L'AMINO-2 THIAZOLE.

### 1 - Amino-2 thiazoles dérivés de l'o.fluoro-anisol.

#### a - TOXICITE

##### Toxicité du (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole

Le (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole est administré, sous forme de chlorhydrate, en solution dans l'eau bidistillée à la concentration de 1 %, par la voie intraveineuse, chez la Souris.

##### Symptomatologie

Aux doses infraléthales :

L'animal ne présente, généralement, aucun symptôme d'intoxication.



Chez certains sujets, on note, cependant, une faible accélération des mouvements respiratoires et une légère hyperexcitabilité.

Aux doses voisines de la DL 50 :

Quinze secondes après l'injection, la Souris manifeste une augmentation très importante de l'activité spontanée, une hyperirritabilité ; la démarche est titubante. Trente secondes après l'injection, l'animal récupère, ou, après avoir effectué trois fois le tour de la cage, tombe sur le côté, prostré, les yeux exorbités, les quatre membres s'agitant dans un mouvement de pédalage. Après une courte période dyspnéique et quelques spasmes diaphragmatiques, la mort survient par arrêt respiratoire.

Aux fortes doses provoquant 100 % de mortalité, les animaux meurent, en trente secondes, par collapsus respiratoire.

### Résultats

La DL 0 est de 0,12 g par kilogramme de poids d'animal.

La DL 50 est de 0,19 g/kg

La DL 100 est de 0,3 g/kg

### **b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX**

#### 1 - Action sédatrice

A la dose de 0,12 g/kg le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole produit, en injection intraveineuse chez la Souris, une sédation se prolongeant une dizaine de minutes.

#### 2 - Action analgésique

Même à des concentrations voisines de la DL 50, le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole ne provoque aucune analgésie de la queue de la Souris.

#### 3 - Action anesthésique locale

Instillé sur la cornée du Lapin à la concentration de 1 %, le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole n'a aucune action anesthésique locale.



### c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Le (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole est employé, sous forme de chlorhydrate, en solution dans l'eau bidistillée.

#### 1 - Action spasmolytique atropinique

Le (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,01  $\gamma$  /ml de chlorure d'acétylcholine à la dose de  $4 \cdot 10^{-6}$  g/ml. La DE 50 du sulfate d'atropine étant de  $1 \cdot 10^{-9}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole est de :

$$\text{P.S.A.} = \frac{1 \cdot 10^{-9}}{4 \cdot 10^{-6}} = 2,5 \cdot 10^{-4}$$

Par action directe, il provoque une très faible diminution du tonus intestinal.

#### 2 - Action spasmolytique papavérinique

La hauteur de la contraction due à 0,2 mg de chlorure de baryum dans un bain de 10 ml est diminuée de 50 % par  $5,5 \cdot 10^{-6}$  g/ml de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole. La DE 50 de la papavérine est de  $2,26 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Le pouvoir spasmolytique papavérinique de la substance étudiée est de :

$$\text{P.S.P.} = \frac{2,26 \cdot 10^{-6}}{5,5 \cdot 10^{-6}} = 4,1 \cdot 10^{-1}$$

Sur le muscle même, il exerce une légère stimulation du tonus et une augmentation de l'amplitude des mouvements spontanés.

#### 3 - Action antihistaminique

Le (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,1  $\gamma$  /ml d'histamine à la dose de



$7,5.10^{-6}$  g/ml. Le pouvoir antihistaminique de cette substance, comparative-  
ment à la mépyramine dont la DE 50 est de  $4,5.10^{-9}$  g/ml, est égal à :

$$P.A. = \frac{4,5.10^{-9}}{7,5.10^{-6}} = 6.10^{-4}$$

## 2 - Amino-2 thiazoles dérivés du p.fluoro-anisol.

### a - TOXICITE

#### Toxicité du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole

On administre, chez la Souris, par la voie intraveineuse, le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole à l'état de chlorhydrate, à la concentration de 1 % dans l'eau bidistillée.

#### Symptomatologie

##### Aux doses infraléthales :

Les souris manifestent d'abord une légère augmentation de l'activité spontanée puis, 15 secondes après l'injection, retrouvent une activité motrice normale.

##### Aux doses proches de la DL 50 :

10 secondes après l'injection, les souris hérissent leurs poils, les mouvements respiratoires s'accélèrent et deviennent irréguliers ; les animaux se couchent alors sur le flanc. Ces symptômes s'accompagnent de clignement des paupières, d'une hypersécrétion lacrymale, d'un grincement des dents, d'un tremblement de tout le corps et d'une vaso-dilatation au niveau des extrémités. La mort survient par arrêt respiratoire.

##### Aux doses léthales :

Après quelques convulsions et une importante exophtalmie, la mort se produit en une minute.



## Résultats

La DL 0 est de 0,04 g par kilogramme de poids d'animal.

La DL 50 est de 0,085 g par kilogramme de poids d'animal.

La DL 100 est de 0,15 g/kg

### b - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

#### 1 - Action sédatrice

Après une injection intraveineuse de 0,03 g/kg de chlorhydrate, la Souris est soumise à une sédation se prolongeant 20 minutes.

#### 2 - Action analgésique

A la concentration de 0,03 g/kg, nous avons noté une faible action analgésique du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole.

#### 3 - Action anesthésique locale

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole a un pouvoir anesthésique 1,7 fois plus important que celui du chlorhydrate de cocaïne mais il provoque malheureusement une forte irritation de la sclérotique de l'oeil du Lapin.

### c - ACTION SUR LES FIBRES LISSES

Comme son homologue dérivé de l'o.fluoro-anisol, le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole est employé à l'état de chlorhydrate en solution dans l'eau bidistillée.

#### 1 - Action spasmolytique atropinique

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole provoque une diminution de 50 % de la hauteur de la contraction de l'iléon de cobaye due à 0,01  $\gamma$ /ml d'acétylcholine, à la dose de  $4,5 \cdot 10^{-6}$  g/ml. Comme la DE 50 du sulfate d'atropine est de  $1 \cdot 10^{-9}$  g/ml, le pouvoir spasmolytique atropinique du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole est égal à :



$$P.S.A. = \frac{1.10^{-9}}{4.5.10^{-6}} = 2.2.10^{-4}$$

Il produit, sur l'organe même, une très légère diminution du tonus.

### 2 - Action spasmodique papavérinique

Comme  $4.10^{-6}$  g/ml de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole inhibe de 50 % la hauteur de la contraction provoquée par l'addition de 0,2 mg de chlorure de baryum dans un bain de 10 ml et comme la DE 50 de la papavérine est de  $2.26.10^{-6}$  g/ml, le pouvoir spasmodique papavérinique du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole est donc égal à :

$$P.S.P. = \frac{2.26.10^{-6}}{4.10^{-6}} = 5.6.10^{-1}$$

On note, sur le muscle même, une faible augmentation de l'amplitude des mouvements spontanés provoquée par cette substance.

### 3 - Action antihistaminique

Le (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole à la dose de  $6.10^{-6}$  g/ml diminue de 50 % la hauteur de la contraction due à 0,1  $\gamma$  /ml d'histamine. La DE 50 de la Mépyramine étant de  $4.5.10^{-9}$  g/ml, le pouvoir antihistaminique du (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole est de :

$$P.A. = \frac{4.5.10^{-9}}{6.10^{-6}} = 7.5.10^{-4}$$

### CONCLUSION

Le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole est environ 2 fois plus toxique que le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole par la voie intraveineuse chez la Souris.



L'effet sédatif du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole se manifeste plus longtemps que celui du chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole et à une dose plus faible.

Seul, le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole possède une faible action analgésique sur la queue de la Souris.

Bien que le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole n'ait aucune action anesthésique locale, son homologue dérivé du para-fluoro-anisol a un pouvoir anesthésique 1,7 fois plus important que celui du chlorhydrate de cocaïne.

L'activité spasmolytique atropinique du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole, 1,12 fois plus faible que celle du chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole, est  $4,5.10^3$  fois moins importante que celle du sulfate d'atropine.

Le chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole possède une activité spasmolytique papavérinique 1,37 fois plus faible que celle du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole et 2,43 fois plus faible que celle du chlorhydrate de papavérine.

Les propriétés antihistaminiques du chlorhydrate de (fluoro-3 hydroxy-4 phényl)-4 amino-2 thiazole sont 1,25 fois plus faibles que celles du chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole et  $1,66.10^3$  fois moins importantes que celles de la mépyramine.



## CONCLUSION

L'  $\omega$ -bromation des fluoro-méthoxy acétophénones nous a permis d'accéder à 3 séries nouvelles d'hétérocycles fluorés :

- Les benzofurannes, hétérocycles oxygénés, obtenus selon la réaction de STOERMER par condensation des fluoro méthoxy acétophénones  $\omega$ -bromées avec les aldéhydes salicyliques substitués.

- Les pyrimidazoles, hétérocycles azotés dont la synthèse repose sur une observation de TSCHITSCHIBABIN relative à la forme imine des amino-2 pyridines, ont été préparés par condensation des fluoro méthoxy acétophénones  $\omega$ -bromées avec les amino-2 pyridines diversement substituées.

- Les thiazoles, hétérocycles soufrés, synthétisés selon la réaction de HANTZSCH par action des fluoro méthoxy  $\omega$ -bromo acétophénones sur les thio-urées diversement substituées.

Les synthèses s'effectuent plus difficilement pour les dérivés du thiazole que pour ceux du benzofuranne et du pyrimidazole ; les cristallisations, en particulier, se sont avérées souvent très délicates.

La structure de ces différentes substances a été étudiée par Spectrographie Infrarouge.

43 de ces substances ne sont pas, à notre connaissance, décrites dans la littérature.

Les premiers termes de chaque série ont fait l'objet d'une étude toxicologique et pharmacodynamique :



La toxicité des dérivés fluorés des benzofurannes est généralement plus importante que celle des dérivés fluorés des thiazoles et des pyrimidazoles, par la voie intraveineuse chez la Souris.

Les propriétés analgésiques sur la queue de la Souris de ces différents ~~hétérocycles~~ sont très faibles voire, la plupart du temps, inexistantes.

Seuls les dérivés solubles des benzofurannes exercent un effet sédatif notable.

Sur la cornée du Lapin, le chlorhydrate de (fluoro-5 hydroxy-2 phényl)-4 amino-2 thiazole seulement, possède un pouvoir anesthésique local légèrement supérieur à celui du chlorhydrate de cocaïne. Pour les autres substances, les dérivés du p.fluoro-anisol ont toujours une action supérieure à celle des dérivés de l'o.fluoro-anisol.

Les propriétés spasmolytiques atropiniques, papavériniques ou antihistaminiques sont plus importantes dans la série du benzofuranne que dans les séries du thiazole et du pyrimidazole, les dérivés du p.fluoro-anisol étant les plus actifs. Cependant, seules les propriétés spasmolytiques papavériniques semblent intéressantes, le chlorhydrate de (fluoro-5  $\beta$ -N-diméthyl-amino-éthoxy-2 benzoyl)-2 benzofuranne ayant une activité 1,8 fois supérieure à celle de la papavérine.



Vu, le Président de Thèse  
Professeur A. QUEVAUVILLER

Vu, le Doyen de la Faculté  
Professeur P. MALANGEAU

Vu, et Permis d'imprimer  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
Jean ROCHE



## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 - AMOUR F.E. d' , and SMITH D.L. -

A method for determining loss of pain sensation.  
J. Pharmacol., 1941, 72, 74.

- 2 - BALZ G., und SCHIEMANN G. -

Über aromatische Fluorverbindungen. Ein neues Verfahren zu ihrer Darstellung.  
Ber., 1927, 60, 1186.

- 3 - BARSOUM G.S., GADDUM J.H. -

The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood.  
J. Physiol. (LON.), 1935, 85, 1.

- 4 - BARTLETT M.S. -

Supply J. Roy. Stat. Soc., 1937, 4, 137.

- 5 - BLISS C.I. -

The determination of the dosage-mortality curve from small numbers.  
Quart. J. Pharmacol., 1938, 11, 192.

- 6 - BOISSIER J.R.

L'utilisation du test de la traction, test de JULOU COURVOISIER,  
pour l'étude des psycholeptiques.  
Thérapie, 1960, 15, 1170

- 7 - BUCHEL L. et TANGUY O.

Analogies structurales et synergie de l'action analgésique.  
Anesth. et Anal., 1956, 13, 879.



8 - BURKARD W. -

Contribution à l'étude de l'histaminase. Modalité d'action in vitro.  
Thèse Doct. Pharm. Univ. Paris 1954.

9 - BUSSE W., WOLF J. und LENDLE L. -

Zur frage des nervösen oder muskulären angriffspunktes von darm-  
wirksamen pharmaka.  
Arch. Exp. Pharmacol., 1953, 218, 177.

10 - BUU-HOI N.P., BISAGNI E., ROYER R. and ROUTIER C. -

Oxygen Heterocycles. Part VII. Spasmolytic ketones in the Benzofu-  
ran Series and related Compounds.  
J. Chem. Soc., 1957, I, 625.

11 - BUU-HOI N.P. et DAT-XUONG N. -

Sur quelques aza-8 pyrimidazoles.  
C.R. Acad. Sci., 1956, 243, 2090.

12 - BUU-HOI N.P., et DAT-XUONG N. -

Sur quelques dérivés fonctionnels du pyrimidazole et de l'aza-8  
pyrimidazole.  
Bull. Soc. Chim. France, 1961, p. 1344.

13 - BUU-HOI N.P., DAT-XUONG N. and LAVIT D. -

Fluorine-containing analogs of 4-hydroxypropiophénone.  
J. Org. Chem., 1953, 18, 910.

14 - BUU-HOI N.P., DAT-XUONG N. and LAVIT D. -

Halogenated o. et p. phenolic Ketones.  
J. Chem. Soc., 1954, 1034.

15 - BUU-HOI N.P. et HOAN N. -

Etude dans la série du thiophène.  
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1949, 68, 441.

16 - BUU-HOI N.P., JACQUIGNON P., DAT-XUONG N. and LAVIT D. -

2-Arylpyrrocolines and 2-Arylpyrimidazoles.  
J. Org. Chem., 1954, 19, 1370.

17 - BUU-HOI N.P., LAVIT D. and DAT-XUONG N. -

Some syntheses from p.fluororo-anisole.  
J. Org. Chem., 1954, 19, 1617.



- 18 - BUU-HOI N.P., SAINT-RUF G., LOC T.B. and DAT-XUONG N. -  
Aroylbenzofurans, Aroyldibenzofurans and Aroylcoumarins of  
Potential Biological Interest.  
J. Chem. Soc., 1957, II, 2593.
- 19 - CHARLIER R., MARCOVICI J., DELTOUR G., HENAU F., BINON F.  
et HOSSLET A. -  
Recherches dans la série des benzofurannes.  
Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 139, N° 1-2, p. 234.
- 20 - CHARLIER R. -  
Untersuchungen über die coronarerweiternden Eigenschaften des  
Aethyl-2 (3', 5' - diiod 4' - oxybenzoyl)-3 cumarons  
Arzneimittel-Forschung, 1960, 10, 732.
- 21 - CHARONNAT R., LECHAT P. -  
Influence de la température ambiante sur l'anesthésie de la cornée  
du Lapin par le chlorhydrate de cocaïne.  
Ann. Pharm. Franç., 1952, 10, 75.
- 22 - CHARONNAT R. et LECHAT P. -  
Les variations spontanées de la température du Lapin au cours de  
la journée.  
C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 386.
- 23 - COHEN Y. -  
Principes de l'utilisation des organes isolés en pharmacodynamie.  
Techn. Pharm., 1957, 7.
- 24 - COURVOISIER S., DUCROT R. et JULOU L.  
Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés  
de la phénothiazine.  
Psychotropic Drugs, Elsevier, 1957, 373.
- 25 - ENGLISH J.R., MEAD J.F. and NIEMANN C. -  
Synthesis of 3-5 difluoro and 3-fluoro 5-iodo dl-tyrosine.  
J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 350.
- 26 - FIESER F. and FIESER M. -  
Schiemann Reaction.  
Advanced Organic Chemistry, Reinhold Publishing Corporation,  
New York, 1961, p. 730.



27 - FLOOD D. T. -

Fluorobenzene.

Org. Synth., Coll. Vol. 2, 1943, p. 295.

28 - FRIEDEL C. et CRAFTS J. M. -

Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, etc...

C. R. Acad. Sci., 1877, 84, 1392.

29 - GUGGENHEIM M. und LÖFFLER W. -

Biologischer nachweis proteinogener amine in organextrakten und Körperflüssigkeiten.

Biochem. Zt., 1916, 72, 303.

30 - HANTZSCH A.

Synthese von Thiazolen und Oxazolen.

Ber., 1888, 21, 942.

31 - HUIDOBRO H. -

Contribution à l'étude de l'histaminase.

Thèse Doct. Pharm., Paris, 1952.

32 - KRONKE F. und ELLEGAST K. -

Umphenacyclierungen am Pyridinstickstoff.

Ber., 1953, 86, 1554.

33 - LAROCHE M. J., MAZIERE M. et COTTART A. -

Action du diméthylformamide et du propylène-glycol sur la contraction provoquée de l'intestin isolé.

Thérapie, 1963, 18, 503-509.

34 - LAVAUD M. T. -

Recherches sur la libération d'histamine au cours des divers états de choc.

Thèse doct. Pharm., Lyon, 1943.

35 - LEVY J. et MICHEL-BER E. -

Sur le mécanisme de l'action synaptolytique exercée par quelques diamines et triamines sur le duodénum isolé de rat.

Thérapie, 1956, 11, 848.



- 36 - MEYER V. und KREIS H. -

Über die homologen des thiophens.  
Ber. , 1884, 17, 1558.

- 37 - MILLER L. C. and TAINTER M. L. -

Estimation of the E. D. 50 and its error by means of logarithmic-probit graph paper.  
Proc. Soc. Exp. Biol. , 1944, 57, 261.

- 38 - NOLLER C. R. and ADAMS R. -

The use of aliphatic acid anhydrides in the preparation of Ketones by the Friedel and Crafts reaction.  
J. Amer. Chem. Soc. , 1924, 46, 1892.

- 39 - PEARSON D. E. and POPE H. W. -

The Swamping Catalyst Effect in Bromination of Acetophenone.  
J. Org. Chem. , 1956, 21, 381.

- 40 - REGNIER J. -

Méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux.  
Thèse Doct. Med. , Paris, 1929.

- 41 - SANDMEYER T. -

Über die Ersetzung der Amidgruppe durch chlor in den aromatischen Substanzen.  
Ber. , 1884, 17, 1633.

- 42 - SPRAGUE J. M. and LAND A. H. -

Thiazoles and benzothiazoles.  
Heterocyclic compounds, Elderfield, New-York.  
1957, vol. 5, p. 484.

- 43 - STACEY M. , TATLOW J. C. and SHARPE A. G. -

The interaction of organic compounds and fluorine.  
Advances in Fluorine Chemistry, vol. 2, Butterworths,  
London, 1961, p. 129.

- 44 - STOERMER R. und SCHAFFER M. -

Über einige 1-acylcumarone und die Aufspaltung des 1-Acetylcumarons.  
Ber. , 1903, 36, 2863.



45 - THOMAS.

Friedel-Crafts Syntheses. Part 2- Ketones Syntheses.  
Anhydrous Aluminium Chloride in Organic Chemistry 1941,  
p. 204.

46 - TSCHITSCHIBABIN A. E. -

Tautomerie in der Pyridinreihe.  
Ber., 1927, 60, 1607.

47 - VALETTE G. -

Sur quelques benzhydrylamine et phénylbenzylméthylamines  
alcoylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique.  
Thèse Doct. Pharm., Paris, 1926.

48 - WANNAGAT U. and HOHLSTEIN G. -

Fluorinations with nitrosyl tetrafluoborate.  
Chem. Ber., 1955, 88, 1839.

49 - WILLSTATTER R. und WIRTH T. -

Über thioformamid.  
Ber., 1909, 42, 1908.

ooo0ooo





